(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2005 年9 月1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 2005/080575 A1

(51) 国際特許分類⁷: C12N 15/63, 1/15, 1/19, 1/21, 5/00, 7/01, C12Q 1/02, 1/68, G01N 33/15, 33/50, 33/53, 33/567, C07K 16/08, A61K 35/76, A61P 37/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003232

(22) 国際出願日: 2005 年2 月21 日 (21.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-045489 2004 年2 月20 日 (20.02.2004) JP

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法 人東京都医学研究機構 (TOKYO METROPOLITAN ORGANIZATION FOR MEDICAL RESEARCH) [JP/JP]; 〒1638001 東京都新宿区西新宿二丁目8番 1号 Tokyo (JP). 東レ株式会社 (TORAY INDUS-TRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本 橋室町二丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 脇田 隆字 (WAKITA, Takaji) [JP/JP]; 〒1750094 東京都板橋区成増3丁目37番1号302号室 Tokyo (JP). 加藤孝宣 (KATO, Takanobu) [JP/JP]; 〒4670004 愛知県名古屋市瑞穂区松月町1丁目41番地エミネンス石川橋206号 Aichi (JP). 伊達 朋子 (DATE, Tomoko) [JP/JP]; 〒2110044 神奈川県川崎市中原区新城3丁目13番5号テラス新城303号室 Kanagawa (JP). 宮本道子 (MIYAMOTO, Michiko) [JP/JP]; 〒1830032東京都府中市本宿町1丁目32番1号サンライズ

ヒル7-202号室 Tokyo (JP). 田邊 純一 (TANABE, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒2510874 神奈川県藤沢市花の木9番5号101号室 Kanagawa (JP). 曽根三郎 (SONE, Saburo) [JP/JP]; 〒2440817 神奈川県横浜市戸塚区吉田町1120-3 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 平木 祐輔 , 外(HIRAKI, Yusuke et al.); 〒 1050001 東京都港区虎ノ門 4 丁目3番20号 神谷町MT ビル19階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NUCLEIC ACID CONSTRUCT CONTAINING FULL-LENGTH GENOME OF HUMAN HEPATITIS C VIRUS, RECOMBINANT FULL-LENGTH VIRUS GENOME REPLICATIVE CELL HAVING THE NUCLEIC ACID CONSTRUCT TRANSFERRED THEREINTO AND METHOD OF CONSTRUCTING HEPATITIS C VIRAL PARTICLES

(54) 発明の名称: ヒトC型肝炎ウイルスの全長ゲノムを含む核酸構築物及び該核酸構築物を導入した組換え全長ウイルスゲノム複製細胞、並びにC型肝炎ウイルス粒子の作製方法

(57) Abstract: It is intended to provide a method of efficiently replicating RNA containing the full-length genome sequence of HCV; a method of preparing viral particles of HCV containing full-length HCV replicon RNA or full-length HCV genome RNA by using a cell culture system; a method of producing hepatitis C viral particles which comprises culturing cells having replicon RNA comprising the full-length RNA sequence of hepatitis C virus of the genotype 2a and a base sequence containing at least one selection marker and/or at least one reporter gene and at least one IRES sequence or the full-length genome RNA of hepatitis C virus of the genotype 2a to thereby allowing the production of viral particles in the culture medium; a hepatitis C vaccine; and an antibody against hepatitis C viral particles.

るgainst hepatitis C viral particles.

(57) 要約: 本発明は、HCV全長ゲノム配列を含むRNAを効率良く複製する方法、及び全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを含有するHCVウイルス粒子を細胞培養系により製造する方法を提供する。また本発明は、遺伝子型2aの C型肝炎ウイルスの全長ゲノムRNA配列と、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子及び/又は少なくとも1つのリポーター遺伝子と、少なくとも1つのIRES配列とを含む塩基配列からなるレプリコンRNA、あるいは遺伝子型2aの C型肝炎ウイルスの全長ゲノムRNAを導入した細胞を培養して、培養物中にウイルス粒子を産生させることを含む、C型肝炎ウイルス粒子の製造方法に関する。さらに本発明は、C型肝炎ワクチン及びC型肝炎ウイルス粒子に対する抗体にも関する。





明細書

ヒトC型肝炎ウイルスの全長ゲノムを含む核酸構築物及び該核酸構築物を導入した組換え全長ウイルスゲノム複製細胞、並びにC型肝炎ウイルス粒子の作製方法

5

技術分野

本発明は、C型肝炎ウイルスの全長ゲノムを含む核酸構築物、C型肝炎ウイルス粒子のin vitroでの作製方法、及び作製したC型肝炎ウイルス粒子の使用に関する。

10

15

20

25

背景技術

C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus、HCV) は、フラビウイルス科に属する、 一本鎖の(+)鎖センスRNAをゲノムとするウイルスであり、C型肝炎の原因となる ことが知られている。

HCVは持続的に感染することにより慢性肝炎を引き起こす。現在、世界的規模で認められる慢性肝炎の主たる原因がHCV持続感染である。実際、持続感染者の50%程度が慢性肝炎を発症し、そのうち約20%の患者が10年~20年を経て肝硬変に移行し、さらにその一部は肝癌といった致死的な病態へと進展する。

C型肝炎に対する現在の主な治療は、インターフェロンー α 、インターフェロンー β 、及びインターフェロンー α とプリンーヌクレオシド誘導体であるリバビリンとの併用療法により行われている。しかしながら、これらの治療を行っても、全治療者の約60%に治療効果が認められるだけであり、効果が出た後に治療を中止すると半分以上の患者が再燃する。

工業国において罹患率が高く、最終的に深刻な結果を招き、かつ現在は原因治療法が存在しないC型肝炎に対する効果的な治療薬又は予防薬の開発は重要な目標である。そのため、HCV特異的な化学療法、ワクチン療法の発展が切望されている。抗HCV薬開発のターゲットとしては、HCVの複製抑制やHCVの細胞感染の抑制が考えられる。

最近になって、HCV由来の自律複製能を有するRNAとして、HCVサブゲノムRNAレ

プリコンシステムが作製された(特許文献1、2及び3、非特許文献1~4)。 HCVサブゲノムRNAレプリコンシステムは、HCVゲノムの構造遺伝子を取り除いて 代わりに選択薬剤マーカー遺伝子を挿入したHCVレプリコンRNAを作製し、そのレプリコンRNAを培養細胞内に導入し、細胞内でレプリコンRNAを自律的に複製させるシステムである。これにより、培養細胞を用いてHCVの複製機構を解析することが可能になったが、これはHCVウイルスの増殖複製過程におけるウイルスRNA複製のみを評価することが可能な実験系であり、HCVウイルス粒子の感染細胞内での形成と細胞外への放出、さらに新たな細胞への感染という過程は解析できない。

現在、HCVウイルス粒子の形成と細胞外への放出、さらに新たな細胞への感染という過程を評価する方法としては、チンパンジーなどの動物を用いた実験系しかない(非特許文献 5)。しかしながら、動物という生体をそのまま用いた実験系は、煩雑で解析が極めて困難である。したがって、HCVウイルス粒子の感染細胞内での形成と細胞外への放出、さらに新たな細胞への感染という過程を解析および、これらの過程の阻害を作用メカニズムとした抗HCV薬を作製するには、これらの過程を再現できる極めて単純化した実験系、すなわち、培養実験系でのHCVウイルス粒子の作製系を構築する必要がある。

また、細胞培養系を用いて安定してHCVウイルス粒子を供給可能になれば、ウイルスを弱毒化したり、分子生物学的手法を用いて非感染性のHCVウイルスを作製したりして、それをワクチンに用いることができる。

特許文献1 特開2001-17187号公報

特許文献2 国際出願PCT/JP03/15038

特許文献 3 特願 2 0 0 3 - 3 2 9 0 8 2

5

10

15

20

25

非特許文献 1 Lohmann et al., Science, (1999) 285, p. 110-113

非特許文献 2 Blight et al., Science, (2000) 290, p. 1972-1974

非特許文献 3 Friebe et al., J. Virol., (2001) 75(24): p. 12047-12057

非特許文献 4 Ikeda et al., J. Virol., (2002) 76(6): p. 2997-3006

非特許文献 5 Kolykhalov et al., Science, (1997) 277, p. 570-574

. 非特許文献 6 Kato et al., Gastroenterology, (2003) 125, p. 1808-1817

非特許文献 7 Yanagi et al., Proc. Natl. Acad. Sci., (1997) 96(16): p. 8738-8743

非特許文献 8 Okamoto et al., J. Gen. Virol., (1991) 73, p 2697-26704 非特許文献 9 Aoyagi et al., J. Clin. Microbiol., (1999) 37(6): p. 1802-1808

発明の開示

5

10

25

本発明は、これまで成功していない、HCV全長ゲノム配列を含むRNAを効率良く 複製する方法、及び全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを含有するHCV ウイルス粒子を細胞培養系により製造する方法、を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、HCVウイルス粒子を細胞培養系で作製する方法を開発した。すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスのゲノムRNAの、5'非翻訳領域、coreタンパ ク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タン パク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、 NS4Bタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード 配列、及び3'非翻訳領域と、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子及び/又は少 なくとも1つのリポーター遺伝子と、少なくとも1つのIRES配列と、を含む塩基 20 配列からなる、レプリコンRNA。

このレプリコンRNAにおいては、好ましくは、前記塩基配列が、前記の5'非翻訳領域、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子及び/又は少なくとも1つのリポーター遺伝子、少なくとも1つのIRES配列、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS4Bタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、及び3'非翻訳領域を、5'から3'方向へこの順番で含む。

このレプリコンRNAのより好ましい実施形態では、遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスのゲノムRNAが、配列番号12に示す塩基配列からなるRNAである。

このレプリコンRNAのさらに好ましい実施形態では、5[°] 非翻訳領域が配列番号 1 に示す塩基配列からなり、coreタンパク質コード配列が配列番号 2 に示す塩基配列からなり、E1タンパク質コード配列が配列番号 3 に示す塩基配列からなり、E2タンパク質コード配列が配列番号 4 に示す塩基配列からなり、NS2タンパク質コード配列が配列番号 5 に示す塩基配列からなり、NS3タンパク質コード配列が配列番号 6 に示す塩基配列からなり、NS4Aタンパク質コード配列が配列番号 7 に示す塩基配列からなり、NS4Bタンパク質コード配列が配列番号 8 に示す塩基配列からなり、NS5Bタンパク質コード配列が配列番号 9 に示す塩基配列からなり、NS5Bタンパク質コード配列が配列番号 9 に示す塩基配列からなり、NS5Bタンパク質コード配列が配列番号 1 0 に示す塩基配列からなり、3[°] 非翻訳領域が配列番号 1 1 に示す塩基配列からなる。

- [2] 以下の(a)又は(b)のRNAからなるレプリコンRNA。
- (a) 配列番号13に示す塩基配列からなるRNA。

5

10

15

- (b) 配列番号13に示す塩基配列において $1\sim100$ 個の塩基が欠失、置換又は付加された塩基配列からなるRNAであって、自律複製能及びウイルス粒子産生能を有するRNA。
- [3] 上記[1]又は[2]記載のいずれかのレプリコンRNAを細胞に導入することを含む、該レプリコンRNAを複製しかつウイルス粒子を産生する細胞を製造する方法。この方法では、細胞が増殖性細胞であることが好ましい。あるいは、この方法における細胞は、真核細胞であることが好ましい。
- 20 この方法では、好ましくは、真核細胞はヒト肝由来細胞、ヒト子宮頸由来細胞、 又はヒト胎児腎由来細胞である。さらに好ましくは、真核細胞がHuh7細胞、 HepG2細胞、IMY-N9細胞、HeLa細胞、又は293細胞である。
 - [4] 上記[3]記載の方法により製造される、レプリコンRNAを複製しかつウイルス 粒子を産生する細胞。
- 25 [5] 上記[4]記載の細胞を培養してウイルス粒子を産生させることを含む、C型 肝炎ウイルス粒子の製造方法。
 - [6] 上記[5]記載の方法により製造される、C型肝炎ウイルス粒子。
 - [7] 上記[4]記載の細胞を培養し、培養物中のウイルス粒子を他の細胞に感染させることを含む、C型肝炎ウイルス感染細胞を製造する方法。

[8] 上記[7]記載の方法によって製造される、C型肝炎ウイルス感染細胞。

- [9] 被験物質の存在下で、下記(a)~(c):
- (a) 上記[4]記載の細胞
- (b) 上記[8]記載のC型肝炎ウイルス感染細胞、並びに
- 5 (c) 上記[6]記載のC型肝炎ウイルス粒子及びC型肝炎ウイルス感受性細胞、 のうちの少なくとも1つを培養し、得られる培養物中のレプリコンRNA又はウイルス粒子を検出することを含む、抗C型肝炎ウイルス物質をスクリーニングする 方法。
- [10] 上記[6]記載のC型肝炎ウイルス粒子又はその一部分を含有するC型肝炎ワ 10 クチン。
 - [11]上記[6]記載のC型肝炎ウイルス粒子又はその一部分を抗原として使用して、 C型肝炎ワクチンを製造する方法。
 - [12] 上記[1]又は[2]記載のいずれかのレプリコンRNAを使用して、遺伝子治療のための肝細胞指向性ウイルスベクターを製造する方法。
- 15 [13] 上記[12]に記載の方法により製造される、肝細胞指向性ウイルスベクター。 [14] 外来遺伝子をコードするRNAを上記[1]又は[2]記載のいずれかのレプリコン RNA中に挿入し、それを細胞中に導入することを含む、該細胞内で外来遺伝子を 複製及び/又は発現させる方法。
- [15] 配列番号12に示す塩基配列からなるRNAを細胞に導入することを含む、該 20 RNAを複製しかつウイルス粒子を産生する細胞を製造する方法。
 - [16] 配列番号12に示す塩基配列からなるRNAを細胞に導入し、その細胞を培養してウイルス粒子を産生させることを含む、C型肝炎ウイルス粒子の製造方法。
 - [17] 細胞が増殖性細胞である、上記[15]又は[16] 記載の方法。
- [18] 配列番号12に示す塩基配列からなるRNAに外来遺伝子をコードするRNAを 25 挿入し、それを細胞に導入し、その細胞を培養してウイルス粒子を産生させるこ とを含む、外来遺伝子を含有するウイルスベクターを製造する方法。
 - [19] 上記[6]記載のC型肝炎ウイルス粒子に対する抗体。

本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2004-045489号の明細書及び図面に記載される内容を包含する。

図1は、本発明の全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを作製するため

図面の簡単な説明

25

の鋳型DNAの構築手順を示す概略図である。図1の上段は、T7プロモーターの下 流に全長HCVゲノムを挿入して作製したプラスミドクローンpJFH1の構造を示す。 図1の下段は、pJFH1のT7プロモーターと5'非翻訳領域の下流にネオマイシン耐 性遺伝子とEMCV IRESを含むDNA断片を挿入した、全長HCVゲノム配列を含むプラ スミドクローンpFGREP-JFH1の構造を示す。図中の記号は以下のとおりである。 T7: T7 RNAプロモーター、5'UTR: 5'非翻訳領域、C: コアタンパク質、 10 E1、E2: エンベロープタンパク質。NS2、NS3、NS4A、NS4B、 4A、4B: 非構造タンパク質。3'UTR: 3'非翻訳領域。Age I、Pme I、Xba I: 制限酵素Age I、Pme I及びXba Iの切断部位。GDD: NS5Bタンパク質の活性 中心に相当するアミノ酸モチーフGDDの位置。neo: ネオマイシン耐性遺伝 子、EMCV IRES: EMCV IRES(脳心筋炎ウイルスの内部リボソーム結合部 15 位)。

図2は、全長HCVゲノムRNAであるrJFH-1を導入したHuh7細胞におけるrJFH-1の 複製を示すノーザンブロット解析の結果を示す写真である。

図3は、培地中のHCVコアタンパク質の定量の結果を示す。白抜きの円はrJFH1を導入した細胞、黒塗りの円はrJFH1/GNDを導入した細胞を示す。

20 図4は、rJFH-1を導入したHuh7細胞の培養上清をショ糖密度勾配により分画した各画分についての、HCVコアタンパク質量及び全長HCVゲノムRNA量、並びに比重を示すグラフである。黒塗りの円はHCV コア(core)タンパク質、白抜きの円は全長HCVゲノムRNA、網掛けの円は比重を示す。

図5は、全長HCVレプリコンRNAであるrFGREP-JFH1をトランスフェクションしたHuh7細胞のコロニー形成を示す写真である。

図 6 は、rFGREP-JFH1のHuh7細胞へのトランスフェクションにより樹立した全長HCVレプリコンRNA複製細胞クローンにおける、全長HCVレプリコンRNAの複製を示す写真である。

図7は、ゲノムDNA中へのネオマイシン耐性遺伝子の組み込みの有無を確認す

るための、宿主細胞のゲノムDNAを鋳型とし、ネオマイシン耐性遺伝子特異的プライマーを用いてPCR増幅した結果を示す写真である。M:DNAサイズマーカー、P:陽性対照、N:Huh7細胞。

図8は、全長HCVレプリコンRNAであるrFGREP-JFH1を導入したHuh7細胞におけるcoreタンパク質の発現を示すウェスタンブロット解析の結果を示す写真である。 図9は、全長HCVレプリコンRNAであるrFGREP-JFH1を導入したHuh7細胞におけるNS3タンパク質の発現を示すウェスタンブロット解析の結果を示す写真である。 図10は、全長HCVレプリコンRNAであるrFGREP-JFH1を導入したHuh7細胞におけるNS5Aタンパク質の発現を示すウェスタンブロット解析の結果を示す写真である。

図11は、rFGREP-JFH1を導入したHuh7細胞の培養上清をショ糖密度勾配により分画した各画分についての、HCV coreタンパク質の量及び全長HCVレプリコンRNA量、並びに比重を示すグラフである。黒塗りの円はHCV コア(core)タンパク質、白抜きの円は全長HCVレプリコンRNA、網掛けの円は比重を示す。

15 図12は、全長HCVレプリコンRNA複製細胞の培養上清に含まれるウイルス粒子 を添加したHuh7細胞のコロニー形成を示す写真である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

20 1. 全長HCVレプリコンRNA

5

10

25

C型肝炎ウイルス (HCV) のゲノムは、約9600ヌクレオチドからなる(+)鎖の一本鎖RNAである。このゲノムRNAは、5'非翻訳領域(5'NTR又は5'UTRとも表記する)、構造領域と非構造領域とから構成される翻訳領域、及び3'非翻訳領域(3'NTR又は3'UTRとも表記する)からなる。その構造領域にはHCVの構造タンパク質がコードされており、非構造領域には複数の非構造タンパク質がコードされている。

このようなHCVの構造タンパク質(core、E1、及びE2)と非構造タンパク質 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、及びNS5B) は、翻訳領域から一続きのポリプロテインとして翻訳された後、プロテアーゼによる限定分解を受けて遊離、生成さ

れる。これらの構造タンパク質及び非構造タンパク質(すなわち、HCVのウイルスタンパク質)のうち、coreはコアタンパク質であり、E1及びE2はエンベロープタンパク質である。非構造タンパク質はウイルス自身の複製に関与するタンパク質であり、NS2はメタロプロテアーゼ活性、NS3はセリンプロテアーゼ活性(N末端側の3分の1)とヘリカーゼ活性(C末端側の3分の2)を有することが知られている。さらに、NS4AはNS3のプロテアーゼ活性に対するコファクターであり、NS5BはRNA依存RNAポリメラーゼ活性を有することも報告されている。

5

15

20

本発明者らは、HCVゲノムRNAを用いて、自律的に複製可能であり、かつウイルス粒子産生能を有するレプリコンRNAを構築した。

10 本明細書では、自律複製能を有しておりHCVゲノムRNAを改変して作製された RNAを、「レプリコンRNA」又は「RNAレプリコン」と称する。本明細書において HCV由来のレプリコンRNAは、HCV-RNAレプリコンとも称する。本明細書では、HCV ゲノムRNAの全長を含む本発明のレプリコンRNAを、「全長HCVレプリコンRNA」と 呼ぶ。本発明の全長HCVレプリコンRNAは、ウイルス粒子産生能を有する。

本発明の全長HCVレプリコンRNAの好適な実施形態では、C型肝炎ウイルスは、限定するものではないが、遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスであることが好ましい。本発明において、「遺伝子型2aのC型肝炎ウイルス」「遺伝子型2aのHCV」とは、Simmondsら(Simmonds, P. et al, Hepatology, (1994) 10, p. 1321-1324を参照)による国際分類に従って遺伝子型2aと同定されるC型肝炎ウイルスを意味する。本発明における「遺伝子型2aのC型肝炎ウイルス」「遺伝子型2aのHCV」には、天然由来のHCVゲノムRNAを有するウイルスだけでなく、天然由来のHCVゲノム配列に人為的な改変を加えたゲノムRNAを有するウイルスも包含する。遺伝子型2aのHCVの具体例としては、JFH-1株(特開2002-171978号公報を参照)が挙げられる。

25 本明細書において「C型肝炎ウイルスのゲノムRNA」とは、C型肝炎ウイルスの一本鎖の(+)鎖センスRNAからなるゲノムの全長にわたる塩基配列を有するRNAを意味する。限定するものではないが、遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスのゲノムRNAとしては、配列番号12に示す塩基配列からなるRNAが好ましい。

本発明に係る全長HCVレプリコンRNAの一つの実施形態は、C型肝炎ウイルスの

ゲノムRNA上の、5'非翻訳領域、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、及び3'非翻訳領域と、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子と、少なくとも1つのIRES配列と、を含む塩基配列からなる、レプリコンRNAである。

5

10

25

限定するものではないが、好ましくは、本発明の全長HCVレプリコンRNAは、5'非翻訳領域、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子、少なくとも1つのIRES配列、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、及び3'非翻訳領域を、5'から3'方向へこの順番で含む。

あるいは、本願発明におけるC型肝炎ウイルス(HCV)ゲノム中の部分領域又はその部位は、JFH-1株のゲノムRNA(配列番号12)の部分塩基配列である配列番号1~11に示す配列を基準として定めることもできる。JFH-1株の全長ゲノムRNA(JFH-1クローン由来)(配列番号12)の「5'非翻訳領域」は、配列番号1に示す塩基配列からなる。また、「coreタンパク質コード配列」は配列番号2に示す塩基配列からなる。「E1タンパク質コード配列」は、配列番号3に示す塩

基配列からなる。「E2タンパク質コード配列」は、配列番号4に示す塩基配列からなる。「NS2タンパク質コード配列」は、配列番号5に示す塩基配列からなる。「NS3タンパク質コード配列」は、配列番号6に示す塩基配列からなる。「NS4Aタンパク質コード配列」は、配列番号7に示す塩基配列からなる。「NS4Bタンパク質コード配列」は、配列番号8に示す塩基配列からなる。「NS5Aタンパク質コード配列」は、配列番号9に示す塩基配列からなる。「NS5Bタンパク質コード配列」は、配列番号9に示す塩基配列からなる。「NS5Bタンパク質コード配列」は、配列番号10に示す塩基配列からなる。「3'非翻訳領域」は、配列番号11に示す塩基配列からなる。

5

10

15

20

25

例えば、HCV由来のRNA配列中の領域又は部位は、そのRNA配列を配列番号1~ 12に示す塩基配列に対してアラインメントし、配列番号1~12の配列中の塩 基番号を基準として定めてもよい。このようなアラインメントにおいては、配列 間でギャップ、付加、欠失、置換等が存在していてもよい。

本発明のさらなる好適な実施形態では、本発明の全長HCVレプリコンRNAに含まれる5'非翻訳領域、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、及び3'非翻訳領域が、それぞれ配列番号1~11に示す塩基配列を有することが好ましい。

本発明に係る全長HCVレプリコンRNAの好適な実施形態は、配列番号 $1 \sim 1$ 1に示す塩基配列と、少なくとも 1 つの選択マーカー遺伝子及び/又はリポーター遺伝子と、少なくとも 1 つのIRES配列と、からなるレプリコンRNAである。

本発明において「選択マーカー遺伝子」とは、その遺伝子が発現された細胞だけが選択されるような選択性を細胞に付与することができる遺伝子を意味する。 選択マーカー遺伝子の一般的な例としては抗生物質耐性遺伝子が挙げられる。本発明において好適な選択マーカー遺伝子の例としては、ネオマイシン耐性遺伝子、チミジンキナーゼ遺伝子、カナマイシン耐性遺伝子、ピリチアミン耐性遺伝子、アデニリルトランスフェラーゼ遺伝子、ゼオシン耐性遺伝子、ピューロマイシン耐性遺伝子などが挙げられるが、ネオマイシン耐性遺伝子、チミジンキナーゼ遺伝子が好ましく、ネオマイシン耐性遺伝子がさらに好ましい。但し本発明におけ

また本発明において「リポーター遺伝子」とは、その遺伝子発現の指標となる。

る選択マーカー遺伝子はこれらに限定されるものではない。

5

10

20

25

遺伝子産物をコードするマーカー遺伝子を意味する。リポーター遺伝子の一般的な例としては、発光反応や呈色反応を触媒する酵素の構造遺伝子が挙げられる。本発明において好適なリポーター遺伝子の例としては、トランスポゾンTn9由来のクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子、大腸菌由来のβグルクロニダーゼ若しくはβガラクトシダーゼ遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、緑色蛍光タンパク質遺伝子、クラゲ由来のエクオリン遺伝子、分泌型胎盤アルカリフォスファターゼ(SEAP)遺伝子等が挙げられる。但し本発明におけるリポーター遺伝子はこれらに限定されるものではない。

上記の選択マーカー遺伝子やリポーター遺伝子は、全長HCVレプリコンRNA中にどちらか一方のみが含まれていてもよいし、両方が含まれていてもよい。選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子は、全長HCVレプリコンRNAに1つ含まれていてもよいし、2つ以上含まれていてもよい。

本発明における「IRES配列」とは、RNAの内部にリボソームを結合させて翻訳を開始させることが可能な内部リボゾーム結合部位を意味する。本発明におけるIRES配列の好適な例としては、以下に限定するものではないがEMCV IRES(脳心筋炎ウイルスの内部リボゾーム結合部位)、FMDV IRES、HCV IRES、等が挙げられるが、EMCV IRES、及びHCV IRESがより好ましく、EMCV IRESが最も好ましい。

本発明に係る全長HCVレプリコンRNAのさらに好ましい1つの実施形態は、配列番号13に示す塩基配列からなるRNAである。さらに、この配列番号13に示す塩基配列において、 $1\sim100$ 個、好ましくは $1\sim30$ 個、より好ましくは $1\sim10$ 0個、さらに好ましくは $1\sim6$ 個、最も好ましくは $1\sim30$ 0個($2\sim5$ 6個)の塩基が欠失、置換又は付加された塩基配列からなるRNAであって、かつ、自律複製能及びウイルス粒子産生能を有するRNAも、好適な実施形態として本発明の全長HCVレプリコンRNAの範囲に含まれる。

本発明に係る全長HCVレプリコンRNAは、その全長HCVレプリコンRNAを導入する 細胞内で発現させたい任意の外来遺伝子をコードするRNAをさらに含んでもよい。 外来遺伝子をコードするRNAは、5'非翻訳領域の下流に連結してもよいし、選択

マーカー遺伝子若しくはリポーター遺伝子の上流又は下流に連結させてもよいし、3'非翻訳領域の上流に連結してもよい。また、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS5Aタンパク質コード配列、及びNS5Bタンパク質コード配列のいずれかの間に挿入してもよい。

5

10

15

外来遺伝子をコードするRNAを含む全長HCVレプリコンRNAは、導入された細胞内で翻訳される際に、該外来遺伝子にコードされる遺伝子産物を発現することができる。従って外来遺伝子をコードするRNAを含む全長HCVレプリコンRNAに、外来遺伝子の遺伝子産物を細胞内で生成させることを目的とする場合にも、好適に使用することができる。

本発明に係る全長HCVレプリコンRNAは、リボザイムを含んでいてもよい。 全長HCVレプリコンRNA中の選択マーカー遺伝子及び/又はリポーター遺伝子の下流にリボザイムを連結しておき、そのリボザイムの自己切断活性によって、選択マーカー遺伝子及び/又はリポーター遺伝子が、IRES配列、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS4Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、及び3'非翻訳領域から切り離されるようにすることもできる。

20 本発明に係る全長HCVレプリコンRNAにおいては、上述したような選択マーカー 遺伝子及び/若しくはリポーター遺伝子、ウイルスタンパク質をコードする配列、 並びに外来遺伝子又はリボザイム等が、全長HCVレプリコンRNAから正しい読み枠 で翻訳されるように連結される。全長HCVレプリコンRNAにコードされるタンパク 質は、一続きのポリペプチドとして翻訳され発現された後でプロテアーゼによっ て各タンパク質へと切断され、遊離するように、プロテアーゼ切断部位等を介し て互いに連結させることが好ましい。

本発明はまた、本願発明のレプリコンRNAをコードするDNAベクター、好ましくは発現ベクターにも関する。

なお、本発明においてRNAが「自律複製能を有する」とは、RNAを細胞中に導入 -12-

したときに、そのRNAが自己増殖することを意味する。限定するものではないが、RNAの自律複製能は、例えば、対象とするRNAをHuh7細胞中にトランスフェクションし、そのHuh7細胞を培養し、得られる培養物中の細胞から抽出したRNAについて、導入したRNAを特異的に検出可能なプローブを用いたノーザンブロットハイブリダイゼーションによりRNAを検出することによって、確認することができる。自律複製能を確認するための具体的な操作は、本明細書の実施例に記載されたコロニー形成能の測定、HCVタンパク質の発現確認、レプリコンRNAの検出等の記載に例示されている。

さらに本発明において、RNAが「ウイルス粒子産生能を有する」とは、そのRNAを細胞(例えば、Huh7細胞などの培養細胞)に導入したときに、該細胞中でウイルス粒子が産生されることを意味する。ウイルス粒子産生能は、例えば、対象とするRNAを導入した細胞の培養上清について、そのRNAに特異的なプライマーを用いたRT-PCR法での検出を行う方法、又はその培養上清をショ糖濃度勾配法にかけてウイルス粒子を分離し、HCVタンパク質を検出する方法などにより、確認することができる。これらの具体的な操作は、本明細書の実施例に記載されたコロニー形成能の測定、HCVタンパク質の発現確認、レプリコンRNAの検出等の記載に例示されている。

2. 全長HCVレプリコンRNAの作製

5

10

15

25

20 本発明に係る全長HCVレプリコンRNAは、当業者に公知である任意の遺伝子工学的手法を用いて作製することができる。限定するものではないが、全長HCVレプリコンRNAは、例えば遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスとしてJFH-1株を用いる場合には以下のような方法で作製することができる。

まず、JFH-1株のゲノム全領域のRNA(配列番号12)に対応するDNA(この配列は、国際DNAデータバンクにアクセッション番号ABO47639として登録されている)を、常法により再構築してRNAプロモーターの下流に挿入して、DNAクローンを作製する。ここで、「RNAに対応するDNA」とは、当該RNAの塩基配列のU(ウラシル)をT(チミン)に置き換えた塩基配列からなるDNAを意味する。前記RNAプロモーターは、プラスミドクローン中に含まれるものであることが好ましい。好

適なRNAプロモーターとしては、限定するものではないが、T7 RNAプロモーター、 SP6 RNAプロモーター、SP3 RNAプロモーターが挙げられるが、T7 RNAプロモータ ーが特に好ましい。

次に、選択マーカー遺伝子及び/又はレポーター遺伝子、並びにIRES配列をコードするDNAを上記DNAクローンに挿入する。5'非翻訳領域の下流に、選択マーカー遺伝子及び/又はレポーター遺伝子を、さらにその下流にIRES配列を、挿入することが好ましい。

次いで、以上のようにして作製されたDNAクローンを鋳型として、RNAポリメラーゼによりRNAを合成する。RNA合成は、5'非翻訳領域から、常法により開始させることができる。DNAクローンがプラスミドクローンの場合には、プラスミドクローンから制限酵素によって切り出したDNA断片を鋳型として用いてRNAを合成することもできる。なお、合成されるRNAの3'末端がウイルスゲノムRNAの3'非翻訳領域の末端と一致しており、他の配列が付加されたり削除されたりしないことが好ましい。このようにして合成されるRNAが、本発明に係る全長HCVレプリコンRNAである。

3. HCV粒子の作製

5

10

15

20

25

上記のようにして作製される全長HCVレプリコンRNAを細胞に導入することにより、全長HCVレプリコンRNAを複製することができ、好ましくは持続的に複製することができる(すなわち、レプリコンRNAの複製能を有する)組換え細胞を得ることができる。本明細書では、全長HCVレプリコンRNAを複製している組換え細胞を「全長HCVレプリコンRNA複製細胞」と称する。

この全長HCVレプリコンRNA複製細胞は、ウイルス粒子を産生することができる。 産生されたウイルス粒子は、HCVのウイルスタンパク質から構成されるウイルス 殻中に全長HCVレプリコンRNAを含有する。従って本発明の全長HCVレプリコンRNA 複製細胞から産生されるウイルス粒子は、HCV粒子である。すなわち本発明では、 全長HCVレプリコンRNA複製細胞を培養することにより、HCV粒子を細胞培養系に て作製することができる。好ましくは、全長HCVレプリコンRNA複製細胞を培養し、 その培養物(好ましくは培養上清)中に産生されたウイルス粒子を採取すること

- 14 -

により、HCV粒子を取得することができる。

5

10

15

20

25

あるいは、HCV粒子は、全長HCVゲノムRNAを導入して得られる組換え細胞によっても産生される。本発明に係る全長HCVゲノムRNA(好ましくはJFH-1クローン由来の全長HCVゲノムRNA、より好ましくは配列番号12に示す塩基配列を有するRNA)を導入した細胞では、その全長HCVゲノムRNAが高効率で複製される。本明細書では、全長HCVゲノムRNAを複製している組換え細胞を「全長HCVゲノムRNA複製細胞」と称する。この全長HCVゲノムRNA複製細胞によって産生されるウイルス粒子は、HCVのウイルスタンパク質から構成されるウイルス競中に全長HCVゲノムRNAを含有する。すなわち、本発明の全長HCVゲノムRNAを導入した細胞から産生されるウイルス粒子は、HCV粒子である。限定するものではないが、好ましくは、JFH-1クローン由来の全長HCVゲノムRNA(例えば、配列番号12に示す塩基配列を有するRNA)を導入した細胞を培養することによって、HCV粒子を細胞培養系にて作製することができる。例えば、全長HCVゲノムRNA(例えば、配列番号12に示す塩基配列を有するRNA)を導入した細胞を培養し、その培養物(好ましくは、培養上清)中に産生されたHCV粒子を採取することにより、HCV粒子を取得することができる。

上記の全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを導入する細胞としては、 継代培養することが可能な細胞であれば任意の細胞を用いることができるが、真 核細胞であることが好ましく、ヒト細胞であることがより好ましく、ヒト肝由来 細胞、ヒト子宮頸由来細胞、又はヒト胎児腎由来細胞であることがさらに好まし い。これらの細胞としては、癌細胞株や幹細胞株などを含む増殖性細胞が好まし く、Huh7細胞、HepG2細胞、IMY-N9細胞、HeLa細胞、又は293細胞等がさらに好ま しい。これらの細胞は、市販のものを利用してもよいし、細胞寄託機関から入手 して使用してもよいし、任意の細胞(例えば癌細胞又は幹細胞)から株化した細 胞を使用してもよい。

全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAの細胞内への導入は、当業者には公知の任意の技術を使用して行うことができる。そのような導入法としては、例えば、エレクトロポレーション、パーティクルガン法、リポフェクション法、リン酸カルシウム法、マイクロインジェクション法、DEAEセファロース法等が挙げ

られるが、エレクトロポレーションによる方法が特に好ましい。

5

20

25

全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAは、単独で導入してもよいし、他の核酸と混合させたものを導入してもよい。導入するRNA量を一定にしながら全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAの導入量を変更したい場合には、所望の導入量の全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを、導入する細胞から抽出したトータル細胞性RNAと混合して一定のRNA総量とし、それを細胞内導入に用いればよい。細胞内導入に用いるレプリコンRNAの量は、使用する導入法に応じて決めればよいが、好ましくは1ピコグラム~100マイクログラム、より好ましくは10ピコグラム~10マイクログラムの量を使用する。

10 全長HCVレプリコンRNA複製細胞は、全長HCVレプリコンRNAに含まれる選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子の発現を利用して、選択することができる。具体的には、例えば、そのような全長HCVレプリコンRNAの細胞内導入処理を施した細胞を、選択マーカー遺伝子の発現により選択可能となる培地において培養すればよい。あるいは、そのような全長HCVレプリコンRNAの細胞内導入処理を施した15 細胞を培養した後、リポーター遺伝子(例えば、蛍光タンパク質)の発現について検出すればよい。

一例として、全長HCVレプリコンRNAにネオマイシン耐性遺伝子が選択マーカー遺伝子として含まれる場合には、その全長HCVレプリコンRNAを用いてエレクトロポレーション処理した細胞を培養ディッシュに播種し、12~72時間、好ましくは16~48時間培養した後に、培養ディッシュにG418(ネオマイシン)を0.05ミリグラム/ミリリットル~3.0ミリグラム/ミリリットルの濃度で添加し、その後、週に2回培養液を交換しながら培養を継続し、播種時から好ましくは10月間~40月間、より好ましくは14月間~28月間培養した後にクリスタルバイオレットで生存細胞を染色することにより、導入された全長HCVレプリコンRNAが複製されている細胞を、コロニーとして選択することができる。

形成されたコロニーからは、常法により細胞をクローン化することができる。 こうして得られる全長HCVレプリコンRNAを複製している細胞クローンを、本明細 書では「全長HCVレプリコンRNA複製細胞クローン」と称する。本発明の全長HCV レプリコンRNA複製細胞は、全長HCVレプリコンRNA複製細胞クローンを包含する。

全長HCVレプリコンRNA複製細胞については、複製された全長HCVレプリコンRNA を検出し、全長HCVレプリコンRNA中の選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子 が細胞の宿主ゲノムDNAに組み込まれていないことを確認し、さらにHCVタンパク 質の検出を行うことにより、実際に該細胞又は細胞クローンが全長HCVレプリコ ンRNAを複製していることを確認することができる。

5

10

15

20

25

複製された全長HCVレプリコンRNAの検出は、当業者には公知の任意のRNA検出 法に従って行えばよいが、例えば、細胞から抽出したトータルRNAについて、導 入された全長HCVレプリコンRNAに対して特異的なDNA断片をプローブとして用い るノーザンハイブリダイゼーション法を実施することにより検出することができ る。

また全長HCVレプリコンRNA中の選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子が細胞の宿主ゲノムDNAに組み込まれていないことの確認は、限定するものではないが、例えば、細胞から抽出したゲノムDNAについて該選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子の少なくとも一部を増幅するPCRを行い、その増幅産物の有無を確認することによって行うことができる。増幅産物が確認された細胞では、宿主ゲノム中に選択マーカー遺伝子又はリポーター遺伝子が組み込まれていると判断されることから、全長HCVレプリコンRNA自体は複製されていない可能性がある。この場合、全長HCVレプリコンRNAが複製されているか否かを、次に説明するHCVタンパク質の検出によって、さらに確認することができる。

HCVタンパク質の検出は、例えば、導入された全長HCVレプリコンRNAから発現されるべきHCVタンパク質に対する抗体を、細胞から抽出したタンパク質と反応させることによって行うことができる。この方法は、当業者には公知の任意のタンパク質検出法によって行うことができるが、具体的には、例えば、細胞から抽出したタンパク質試料をニトロセルロース膜にブロッティングし、それに対して抗HCVタンパク質抗体(例えば、抗NS3特異的抗体、又はC型肝炎患者から採取した抗血清)を反応させ、さらにその抗HCVタンパク質抗体を検出することによって行うことができる。細胞から抽出したタンパク質中からHCVタンパク質が検出されれば、その細胞は、全長HCVレプリコンRNAを複製し、HCVタンパク質を発現しているものと判断することができる。

本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞のウイルス粒子産生能は、当業者には公知の任意のウイルス検出法に従って確認すればよい。例えば、ウイルス粒子を産生していると思われる細胞の培養上清をショ糖密度勾配により分画し、各分画の密度、HCVコアタンパク質濃度、及び全長HCVレプリコンRNA若しくは全長HCVゲノムRNAの量を測定した結果、HCVコアタンパク質と全長HCVレプリコンRNA若しくは全長HCVゲノムRNAのピークが一致し、しかもそのピークが検出される画分の密度が、培養上清を25% NP40 (ポリオキシエチレン(9)オクチルフェニルエーテル[Polyoxyethylene(9)Octylphenyl Ether])で処理してから分画した場合の同画分の密度と比較して軽い(例えば、1.18~1.20mg)場合には、該細胞はウイルス粒子産生能を有すると判定することができる。

培養上清中に放出されたHCVウイルス粒子は、例えば、coreタンパク質、E1タンパク質、又はE2タンパク質に対する抗体を用いて検出することもできる。また、培養上清中の全長HCVレプリコンRNAを、特異的プライマーを用いたRT-PCR法により増幅して検出することによって、HCVウイルス粒子の存在を間接的に検出することもできる。

4. 本発明のHCV粒子の他の細胞への感染

5

10

15

20

25

本発明のHCVウイルス粒子は、細胞(好ましくはHCV感受性細胞)への感染能を有する。本発明は、全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞を培養し、得られた培養物(好ましくは、培養上清)中のウイルス粒子を他の細胞(好ましくはHCV感受性細胞)に感染させることを含む、C型肝炎ウイルス感染細胞を製造する方法にも関する。本発明において、HCV感受性細胞とは、HCVに対し感染性を有する細胞であり、好ましくは肝臓細胞またはリンパ球系細胞であるが、これらに限定されるものでは無い。具体的には、肝臓細胞としては初代肝臓細胞や、Huh7細胞、HepG2細胞、IMY-N9細胞、HeLa細胞、203細胞などが挙げられ、リンパ球系細胞としてはMolt4細胞や、HPB-Ma細胞、Daudi細胞などが挙げられるが、これらに限定されるものでは無い。

本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞において産生されたHCV粒子を細胞 (例えば、HCV感受性細胞) に感染させると、その感染細胞中では全長HCVレプリ

コンRNAが複製され、さらにウイルス粒子が形成される。全長HCVレプリコンRNA 複製細胞において産生されたウイルス粒子に感染した細胞は、選択マーカー遺伝 子及び/又はリポーター遺伝子を発現するので、その発現を利用して選択及び/ 又は検出することが可能である。本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞におい て産生されたウイルス粒子を細胞に感染させることにより、全長HCVレプリコン RNAが細胞内で複製され、ウイルス粒子をさらに製造することができる。

さらに、本発明の全長HCVゲノムRNA複製細胞において産生されたHCV粒子を細胞(例えば、HCV感受性細胞)に感染させることにより、その感染細胞中で全長HCVゲノムRNAが複製され、ウイルス粒子が形成される。本発明の全長HCVゲノムRNA複製細胞において産生されたウイルス粒子を細胞に感染させることにより、全長HCVゲノムRNAが細胞内で複製され、ウイルス粒子をさらに製造することができる。

本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞において産生されたHCVウイルス粒子は、チンパンジーなどのHCVウイルスに感染しうる動物に感染して、HCV由来の肝炎を引き起こすことができる。

5. 本発明の他の実施形態

5

10

15

20

25

本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞では、全長HCVレプリコンRNAが高効率で複製される。また本発明の全長HCVゲノムRNA複製細胞でも、全長HCVゲノムRNAが高効率で複製される。従って、本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞を用いて、全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを高効率で製造することができる。

本発明では、全長HCVレプリコンRNA複製細胞を培養し、培養物(培養細胞及び /又は培養培地)からRNAを抽出し、それを電気泳動法にかけ、分離された全長 HCVレプリコンRNAを単離精製することによって、全長HCVレプリコンRNAを製造す ることができる。全長HCVゲノムRNA複製細胞を用いた場合にも、同様の方法で全 長HCVゲノムRNAを製造することができる。このようにして製造されるRNAは、C 型肝炎ウイルスの全長ゲノム配列を含む。この場合、C型肝炎ウイルスの全長ゲ ノム配列は、選択マーカー遺伝子及び/又はリポーター遺伝子並びにIRES配列に

よって分断されていてもよい。C型肝炎ウイルスの全長ゲノム配列を含むRNAの製造方法が提供されることにより、C型肝炎ウイルスゲノムに関してより詳細な分析が可能となる。

さらに本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞は、HCVタンパク質を製造するために好適に使用することができる。HCVタンパク質の製造は、当業者に周知の任意の方法によって行えばよいが、例えば、全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを細胞に導入して組換え細胞を作製し、該組換え細胞を培養し、得られる培養物(培養細胞及び/又は培養培地)から常法によりタンパク質を回収することによって行えばよい。

5

10

15

20

25

また本発明のHCVウイルス粒子は、肝細胞指向性を有しうる。そのため本発明の全長HCVレプリコンRNAを使用して、肝細胞指向性ウイルスベクターを製造することができる。このウイルスベクターは、遺伝子治療用に好適に用いられる。本発明では、外来遺伝子をコードするRNAを全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAに組み込み、そのRNAを細胞に導入することにより、該外来遺伝子を細胞中に導入し、細胞内で複製させ、さらに発現させることができる。さらに、全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNA中のE1タンパク質コード配列、及び/又はE2タンパク質コード配列を、他の生物種由来のウイルスの外殻タンパク質に変換したRNAを作製することにより、そのRNAを様々な生物種の細胞に感染させることも可能となる。この場合にも、全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAにさらに外来遺伝子を組み込んで、それを、該外来遺伝子を肝細胞で発現させるための肝細胞指向性ウイルスベクターとして使用することができる。

本発明は、配列番号12に示す塩基配列からなるRNAに外来遺伝子をコードするRNAを挿入し、それを細胞に導入し、その細胞を培養してウイルス粒子を産生させることを含む、外来遺伝子を含有するウイルスベクターを製造する方法にも関する。

本発明は、本発明に係るHCV粒子又はその一部分をワクチン抗原として含有するC型肝炎ワクチン、及び本発明に係るHCV粒子又はその一部分を抗原として用いてC型肝炎ワクチンを製造する方法も、提供する。

具体的には、作製されたHCV粒子を直接ワクチンとして使用することもできる-20-

し、当該分野で既知の方法により弱毒化または不活化して用いることもできる。例えば、調製したHCV粒子を、カラムクロマトグラフィー、ろ過、遠心等により精製することにより、HCVワクチン原液を得た後、かかる原液から、弱毒生HCVワクチンあるいは不活化HCVワクチンを調製すればよい。尚、ウイルスの不活化は、ホルマリン、 β -プロピオラクトン、グルタルジアルデヒド等の不活化剤を、例えば、ウイルス浮遊液に添加して混合し、ウイルスと反応させることによって達成することができる(Appaiahgari et al., Vaccine, (2004) 22(27-28), p. 3669-3675)。

5

10

15

20

25

本発明のワクチンの製造には、HCVレプリコンRNAに公知の技術を用いて変異を 導入し病原性を原弱もしくは消失させたものを使用することも可能である。

本発明のワクチンは、溶液または懸濁液のいずれかとして、投与可能に調製さ れる。液体中の溶解または懸濁に適した固形物の形態で調製することができる。 調製物は乳濁され、またはリポソームにカプセル化され得る。HCV粒子などの活 性免疫原性成分は、医薬上許容される、活性成分に適合した賦形剤がしばしば混 合される。適切な賦形剤には、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリ セロール、エタノールなど、およびそれらの混合物がある。さらに、所望であれ ば、ワクチンは、少量の補助剤(例えば加湿剤または乳化剤)、pH緩衝剤、お よび/またはワクチンの効能を高めるアジュバントを含有し得る。有効であり得 るアジュバントの例は、限定されないが、以下を包含する。水酸化アルミニウム、 N-アセチルームラミルーL-トレオニルーD-イソグルタミン(thr-MD P)、N-アセチル-ノルームラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(C GP11637、nor-MDPと称せられる)、N-アセチルムラミルーL-アラニルーD-イソグルタミニルーLーアラニンー2-(1,-2,-ジパルミ トイルーsn-グリセロー3-ヒドロキシホスホリルオキシ)-エチルアミン (CGP19835A、MTP-PEと称せられる)、およびRIBI。RIB Iは、バクテリアから抽出した3成分、すなわちモノホスホリルリピドA、トレ ハロースジミコレート、および細胞壁骨格(HPL+TDM+CWS)を2%ス クアレン/Tween (登録商標) 80エマルジョン中に含有している。アジュ バントの効能は、HCV粒子から構成されるワクチンを投与することにより生じ

るこの免疫原性HCV粒子に対する抗体の量を測定することにより、決定され得る。 本ワクチンは、通常非経口的に、例えば皮下注射または筋内注射のような注射 により投与される。他の投与経路に適した別の剤形として、坐薬、および場合に より経口製剤が挙げられる。

5

10

15

20

25

所望により、アジュバント活性を有する1以上の化合物をHCVワクチンに加えることができる。アジュバントは、該免疫系の非特異的刺激因子である。それらは、HCVワクチンに対する宿主の免疫応答を増強する。当技術分野で公知のアジュバントの具体例としては、フロイント完全および不完全アジュバント、ビタミンE、非イオンブロック重合体、ムラミルジペプチド、サポニン、鉱油、植物油およびCarbopolが挙げられる。粘膜適用に特に適したアジュバントとしては、例えば、大腸菌(E. coli)易熱性毒素(LT)またはコレラ(Cholera)毒素(CT)が挙げられる。他の適当なアジュバントとしては、例えば、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムまたは酸化アルミニウム、油性乳剤(例えば、Bayol(登録商標)またはMarcol 52(登録商標)のもの)、サポニンまたはビタミンEソリュビリゼートが挙げられる。好ましい形態においては、本発明のワクチンはアジュバントを含む。

例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内に投与する注射剤において、本発明のHCVワクチンとともに含められる医薬上許容される担体または希釈剤の他の具体例としては、安定化剤、炭水化物(例えば、ソルビトール、マンニトール、デンプン、ショ糖、グルコース、デキストラン)、アルブミンまたはカゼインなどのタンパク質、ウシ血清または脱脂乳などのタンパク質含有物質、およびバッファー(例えば、リン酸バッファー)などが挙げられる。

坐薬に使用される従来の結合剤および担体には、例えば、ポリアルキレングリコールまたはトリグリセリドが包含され得る。坐薬は、活性成分を 0.5% から 50% までの範囲で、好ましくは 1% から 20% までの範囲で含有する混合物から形成することができる。経口製剤は、通常用いられる賦形剤を含有してもよい。この賦形剤としては、例えば、製薬等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

本発明のワクチンは、溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル剤、持続放出製剤、または粉剤の剤形をとることができ、10%~95%、好ましくは25%~70%の活性成分(ウイルス粒子又はその一部分)を含有する。

本ワクチンは、投与剤形に適した方法で、そして予防および/または治療効果があるような量で投与される。投与されるべき量は、通常1回の投与当たり抗原を0.01 μ gから100,000 μ gまでの範囲であり、これは、処置される患者、その患者の免疫系での抗体合成能、および所望の防御の程度に依存し、経口、皮下、皮内、筋肉内、静脈内経路などの投与経路にも依存する。

5

10

15

20

25

本ワクチンは、単独投与スケジュールで、または好ましくは複合投与スケジュールで与えられ得る。複合投与スケジュールでは、接種の開始時期に $1\sim1$ 0回の個別の投与を行い、続いて免疫応答を維持するおよびまたは強化するのに必要とされる時間間隔で、例えば2回目の投与として $1\sim4$ ヵ月後に、別の投与を行い得る。必要であれば、数ヶ月後に引続き投与を行い得る。投与レジメもまた、少なくとも部分的には、個々の患者の必要性により決定され、医師の判断に依存する。

さらに、免疫原性HCV粒子を含有するワクチンは、他の免疫制御剤(例えば、 免疫グロブリン)と共に投与してもよい。

HCV粒子ワクチンは、健常人に投与して、健常人にHCVに対する免疫応答を誘導することにより、新たに生じ得るHCV感染に対して予防的に使用することもできる。更に、HCV粒子ワクチンをHCVに感染した患者に投与し、生体内にHCVに対する強い免疫反応を誘導することにより、HCVを排除する治療的ワクチンとして使用することもできる。

本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞、又はそれらの細胞において産生されるウイルス粒子を感染させたC型肝炎ウイルス感染細胞を、例えばC型肝炎ウイルスの複製、ウイルス粒子の再構築、ウイルス粒子の放出を促進又は抑制する物質(抗C型肝炎ウイルス物質)をスクリーニングするための試験系として使用することもできる。具体的には、例えば、被験物質の存在下でそれらの細胞を培養し、得られる培養物中の全長HCVレプリコンRNA若しくは全長HCVゲノムRNA又はウイルス粒子を検出し、その被験物質がレプリコン

RNA若しくは全長HCVゲノムRNAの複製又はウイルス粒子の形成若しくは放出を促進又は抑制するかどうかを判定することにより、C型肝炎ウイルスの増殖を促進又は抑制する物質をスクリーニングすることができる。この場合、培養物中の全長HCVレプリコンRNA若しくは全長HCVゲノムRNAの検出は、上記細胞から抽出したRNA中の全長HCVレプリコンRNA若しくは全長HCVゲノムRNAの量、割合若しくは有無を測定することによるものであってよい。培養物(主として培養上清)中のウイルス粒子の検出は、培養上清中に含まれるHCVタンパク質の量、割合若しくは有無を検出するものであってよい。

5

10

15

20

25

また本培養物中のウイルス粒子を検出することにより、HCV感染患者血清から精製した免疫グロブリンが本発明によるHCVウイルス粒子の感染を阻止する能力を有するかどうかを検討することができる。この試験においては、本発明のHCVウイルス粒子により免疫したマウス、ラット、ウサギなどの血清を用いても良い。HCVの部分蛋白質、HCV遺伝子などによる免疫を利用してもよい。抗体分子以外の、感染を阻止できる他の物質についても、この試験を同様に適用することができる。

本発明のHCVウイルス粒子に対して産生される本発明の抗体には、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を包含する。ポリクローナル抗体が望ましい場合、まず、選択された哺乳類(例えば、マウス、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ウマなど)を、本発明のHCV粒子で免疫感作する。感作動物由来の血清を採集し、既知の手法に従って処理する。HCVエピトープに対するポリクローナル抗体を含有する血清が他の抗原に対する抗体を含有する場合には、このポリクローナル抗体をイムノアフィニティークロマトグラフィーにより精製すればよい。ポリクローナル抗血清を産生させる方法およびそれを処理する方法は当該分野で既知である。ポリクローナル抗体は、既にHCVに感染した哺乳類から単離してもよい。HCVエピトープに対するモノクローナル抗体もまた、当業者により容易に製造され得る。モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを製造する一般的な方法は、周知である。例えば、Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc.)に記載された方法を用いることができる。

モノクローナル抗体産生細胞株は、細胞融合により生成してもよく、また、腫-24-

瘍遺伝子DNAによるBリンパ球の直接形質転換またはEpstein-Barrウイルスでの形質移入のような他の方法によっても生成してもよい。

これらの方法によって得られたモノクローナル抗体や、ポリクローナル抗体は、 HCVの診断や治療、予防に有用である。

本発明のHCV粒子を用いて作製された抗体は、医薬上許容される、溶解剤、添加剤、安定化剤、バッファーなどともに投与される。投与経路は、いずれの投与経路でも良いが、好ましくは、皮下、皮内、筋肉内投与であり、より好ましくは、静脈内投与が好ましい。

本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノムRNA複製細胞において産生されたHCV粒子とHCV感受性細胞とを、HCVの細胞への結合を促進又は抑制する物質をスクリーニングするための試験系として使用することもできる。具体的には例えば、被験物質の存在下で、本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞において産生されたHCV粒子とともにHCV感受性細胞を培養し、得られる培養物中の全長HCVレプリコンRNA又はウイルス粒子を検出し、その被験物質がレプリコンRNAの複製又はウイルス粒子の形成を促進又は抑制するかどうかを判定することにより、C型肝炎ウイルスの増殖を促進又は抑制する物質をスクリーニングすることができる。

このような全長HCVレプリコンRNA若しくは全長HCVゲノムRNA又はウイルス粒子の検出は、上述の手法又は後述の実施例に従って行うことができる。上記試験系は、C型肝炎ウイルス感染の予防剤、治療剤若しくは診断剤の製造又は評価のためにも使用することができる。

具体的には、本発明の上記試験系の利用例としては以下が挙げられる。

(1)HCVの増殖及び感染を抑制する物質の探索

5

10

15

20

25

HCVの増殖及び感染を抑制する物質としては、例えば、直接的若しくは間接的にHCVの増殖及び感染に影響を及ぼす有機化合物、あるいはHCVゲノム若しくはその相補鎖の標的配列にハイブリダイズすることによりHCVの増殖若しくはHCVタンパク質の翻訳に直接的又は間接的に影響を及ぼすアンチセンスオリゴヌクレオチド等が挙げられる。

(2) 細胞培養中で抗ウイルス作用を有する各種物質の評価

前記各種物質としては、合理的ドラッグデザイン又はハイスループットスクリーニングを用いて得られた物質(例えば単離精製された酵素)等が挙げられる。
(3) HCVに感染した患者の治療のための、新規攻撃標的の同定

例えばHCVウイルス増殖のために重要な役割を果たす宿主細胞性タンパク質を 同定するために、本発明に係る全長HCVレプリコンRNA複製細胞又は全長HCVゲノ ムRNA複製細胞を使用することができる。

- (4) HCVウイルスの薬剤等に対する耐性獲得能の評価及び該耐性に関わる変異の 同定
- (5) C型肝炎ウイルス感染の診断薬又は治療薬の開発、製造及び評価のために使 10 用可能な抗原としてのウイルスタンパク質の製造
 - (6) C型肝炎ウイルス感染のワクチンの開発、製造及び評価のために使用可能な 抗原としてのウイルスタンパク質及び弱毒化HCVの製造
 - (7) C型肝炎ウイルス感染の診断又は治療用のポリクローナル抗体もしくはモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体の製造。

本発明を、以下の実施例及び図面に基づいてさらに具体的に説明する。但し本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

[実施例1] 全長HCVゲノムRNA由来の全長HCVレプリコンRNAの作製

(A)発現ベクターの構築

5

15

20

25

劇症肝炎の患者から分離したC型肝炎ウイルスであるJFH-1株(遺伝子型2a) のゲノム全長cDNAを含むDNA(JFH-1クローン)を、pUC19プラスミド中でT7 RNA プロモーター配列の下流に挿入したプラスミドDNAを作製した。

具体的には、JFH-1株のウイルスRNAを増幅したRT-PCR断片をpGEM-T EASY vector (Promega)にクローニングしてpGEM1-258、pGEM44-486、pGEM317-849、pGEM617-1323、pGEM1141-2367、pGEM2285-3509、pGEM3471-4665、pGEM4547-5970、pGEM5883-7003、pGEM6950-8035、pGEM7984-8892、pGEM8680-9283、pGEM9231-9634及びpGEM9594-9678の各プラスミドDNAを得た(非特許文献6を参照)。各プラスミドに含まれるウイルスゲノムRNA由来のcDNAをPCR法および制限酵素を用いてつなぎ合わせて、全長のウイルスゲノムcDNAをクローニングした。全長のウイ

ルスゲノムの上流にT7R RNAプロモーター配列を挿入した。このようにして構築されたプラスミドDNAを、以下、pJFH1と称する(図1上段)。なお、上記JFH-1クローンの作製については、特許文献1及び非特許文献3に記載されている。また JFH-1クローンの全長 cDNAの塩基配列は、国際 DNAデータバンク (DDBJ/EMBL/GenBank) のアクセッション番号: AB047639に登録されている。

5

10

15

20

25

次に、プラスミドDNAであるpJFH1の5'非翻訳領域とcore領域の間に、EMCV-IRES (脳心筋炎ウイルスの内部リボゾーム結合部位)及びネオマイシン耐性遺伝子 (neo;ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子とも称する)を挿入して、プラスミドDNAであるpFGREP-JFH1を構築した(図1の下段)。この構築手順は、既報(非特許文献4)に従った。また、pJFH1及びpFGREP-JFH1中のNS5B領域について、該領域にコードされるRNAポリメラーゼの活性中心に相当するアミノ酸モチーフGDDをGNDに変異させる突然変異を導入して、突然変異プラスミドクローンpJFH1/GND、及びpFGREP-JFH1/GNDも作製した。突然変異クローンpJFH1/GND及びpFGREP-JFH1/GNDは、それにコードされるNS5Bタンパク質の活性部位のアミノ酸配列が変異しているため、レプリコンRNAを複製するのに必要な活性NS5Bタンパク質を発現することができない。

さらに、レポーター遺伝子導入発現ベクターとして、pFGREP-JFH1の415から 420番のM1uIサイトと2075から2082番のPmeIサイトの間にルシフェラーゼ遺伝子を導入し、pFGREP-JFH1のネオマイシン耐性遺伝子をルシフェラーゼ遺伝子に置換したpFGREP-JFH1/Lucを作製した。また、pFGREP-JFH1/Lucの10933番をGからA に変異させ、NS5bのRNAポリメラーゼの活性中心のGDDモチーフをGNDに変えた変異体pFGREP-JFH1/Luc/GNDを作製した。

pFGREP-JFH1の415から420番のMluIサイトと1142から1149番のPmeIサイトの間に緑色蛍光タンパク質遺伝子を導入し、pFGREP-JFH1のネオマイシン耐性遺伝子を緑色蛍光タンパク質遺伝子に置換したpFGREP-JFH1/EGFPを作製した。さらに、pFGREP-JFH1/EGFPの10000番をGからAに変異させ、NS5bのRNAポリメラーゼの活性中心のGDDモチーフをGNDに変えた変異体pFGREP-JFH1/EGFP/GNDを作製した。

pFGREP-JFH1の415から420番のMluIサイトと1982から1989番のPmeIサイトの間に分泌型胎盤アルカリ性フォスファターゼ遺伝子を導入し、pFGREP-JFH1のネオ

マイシン耐性遺伝子を分泌型胎盤アルカリ性フォスファターゼ遺伝子に置換した pFGREP-JFH1/SEAPを作製した。また、pFGREP-JFH1/SEAPの10840番をGからAに変異させ、NS5bのRNAポリメラーゼの活性中心のGDDモチーフをGNDに変えた変異体 pFGREP-JFH1/SEAP/GNDを作製した。

5

10

15

25

(B) 全長HCVゲノムRNAと全長HCVレプリコンRNAの作製

全長HCVゲノムRNA合成及び全長HCVレプリコンRNA合成に用いる鋳型DNAを作製するために、上記のとおり構築した発現ベクターpJFH1、pJFH1/GND、pFGREP-JFH1、pFGREP-JFH1/GNDを、それぞれ制限酵素XbaIで切断した。次いで、これらのXbaI切断断片のそれぞれについて、10~20μgを50μlの反応液中に含有させ、Mung Bean Nuclease 20 Uを用いて30℃で30分間インキュベートすることにより、さらに処理した。Mung Bean Nucleaseは、二本鎖DNA中の一本鎖部分を選択的に分解する反応を触媒する酵素である。通常、上記XbaI切断断片をそのまま鋳型として用いてRNA合成を行うと、XbaIの認識配列の一部であるCUGAの4塩基が3、末端に余分に付加されたレプリコンRNAが合成されてしまう。そこで本実施例では、XbaI切断断片をMung Bean Nucleaseで処理することにより、XbaI切断断片からCUGAの4塩基を除去した。この後、XbaI切断断片を含むMung Bean Nuclease処理後の溶液について、通常法に従ったタンパク質除去処理により、CUGAの4塩基が除去されたXbaI切断断片を精製して、これを鋳型DNAとした。

20 次に、この鋳型DNAから、T7 RNAポリメラーゼを用いてRNAをin vitro合成した。 このRNA合成にはAmbion社のMEGAscriptを用いた。鋳型DNAを0.5~1.0マイクログ ラム含む反応液20μ1を製造業者の使用説明書に従って反応させた。

RNA合成終了後、反応溶液にDNase(2 U)を添加して37℃で15分間反応させた後、さらに酸性フェノールによるRNA抽出を行って、鋳型DNAを除去した。このようにしてpJFH1、pJFH1/GND、pFGREP-JFH1、pFGREP-JFH1/GNDに由来する上述の鋳型DNAから合成したRNAを、それぞれrJFH1、rJFH1/GND、rFGREP-JFH1、rFGREP-JFH1/GNDと命名した。これらのRNAの塩基配列を、rJFH-1、rFGREP-JFH1については配列番号12及び13、rJFH1/GND、rFGREP-JFH1/GNDについては配列番号14及び15にそれぞれ示す。rJFH1は、JFH-1株の全長HCVゲノムと同じ配列構造を

もつ、本発明の全長HCVゲノムRNAの一例である。rFGREP-JFH1は、本発明における全長HCVレプリコンRNAの一例である。

続いて、上述の通り作製した発現ベクターpFGREP-JFH1/Luc、pFGREP-JFH1/Luc、pFGREP-JFH1/Luc/GND、pFGREP-JFH1/EGFP、pFGREP-JFH1/EGFP/GND、pFGREP-JFH1/SEAP、pFGREP-JFH1/SEAP/GNDをそれぞれ鋳型として用いて、HCVレプリコンRNAであるrFGR-JFH1/Luc(配列番号21)、rFGR-JFH1/Luc/GND(配列番号22)、rFGR-JFH1/EGFP(配列番号23)、rFGR-JFH1/EGFP/GND(配列番号24)、rFGR-JFH1/SEAP(配列番号25)、rFGR-JFH1/SEAP/GND(配列番号26)を上記と同様の方法で製造した。

10

5

[実施例2] 細胞内における全長HCVゲノムRNA複製細胞とウイルス粒子産生(C) 細胞内における全長HCVゲノムRNAの複製とウイルス粒子の産生

上記の通り合成した全長HCVゲノムRNA (rJFH1、rJFH1/GND) のそれぞれを、 様々な量で、Huh7細胞から抽出したトータル細胞性RNAと混合して、RNA総量が1 Oμgとなるように調製した。次いでその混合RNAをエレクトロポレーション法に 15 よりHuh7細胞に導入した。エレクトロポレーション処理を行ったHuh7細胞を培養 ディッシュに播種し、12時間、24時間、48時間及び72時間培養した後に、 細胞を回収して、細胞からRNAを抽出して、ノーザンブロットで解析した。ノー ザンブロット解析は、Molecular Cloning, A laboratory Manual, 2nd edition, J. Sambrook, E.F. Fritsch, T. Maniatis著、Cold Spring Harbor Laboratory 20 Press (1989)の記載に従って行った。具体的には、培養後の細胞から抽出した RNAを変性アガロース電気泳動に供し、泳動終了後にRNAをポジティブチャージナ イロン膜に転写した。p.JFH1から作製した³²PラベルしたDNAまたはRNAプローブを、 前記のとおり膜に転写したRNAに対しハイブリダイゼーションさせ、次いでその 膜を洗浄し、それをフィルムに感光させることにより、JFH-1クローンの全長HCV 25 ゲノムRNAに特異的なRNAバンドを検出した。

図2に示すように、rJFH1/GNDをトランスフェクションした場合、トランスフェクション4時間後において、導入したRNAバンドは弱いシグナルとして確認できたが、時間の経過とともにシグナルは減弱し、24時間後にはほとんどバンド

のシグナルが確認できなかった。一方、rJFH1をトランスフェクションした場合、トランスフェクションの4時間後~12時間後には、導入したRNAバンドのシグナルの強さはrJFH1/GNDを導入した場合と同様にいったん減弱したが、24時間以降にははっきりとしたRNAバンドのシグナルが確認できた。確認されたシグナルはHCVゲノムRNAに特異的であった。つまり導入した全長HCVゲノムRNAの一部が複製増殖したものと考えられた。RNA複製酵素であるNS5Bの活性モチーフを変異させたrJFH1/GNDでは複製はみられず、NS5Bの活性が全長HCVゲノムRNAの複製に重要であることが示された。一方、これまでに分離されたH77株(非特許文献7)、J6株(非特許文献8)や本発明者らが慢性肝炎から分離したJCH1株(非特許文献6)などのC型肝炎ウイルス株に由来する全長HCVゲノムRNAについても同様の実験をおこなったが、これらの株では全長HCVゲノムRNAの複製は全く確認できなかった。

(D) トランスフェクション細胞培養液中のHCVウイルス粒子の検出

5

10

15

20

25

上記に従ってエレクトロポレーション処理を行ったHuh7細胞を培養ディッシュに播種し、12時間、24時間、48時間、及び72時間培養した後、培養上清中のHCVコアタンパク質を測定した。測定はオーソHCV抗原IRMAテストによって行った(非特許文献9)。図3に示す通り、rJFH1をトランスフェクションして48時間後及び72時間後の培養上清中にコアタンパク質が検出された。このコアタンパク質がウイルス粒子として分泌されているかどうかを確認するため、rJFH1をトランスフェクションした72時間後の培養液をショ糖密度勾配により分画した。60%(重量/重量)ショ糖溶液(50mM Tris pH7.5/0.1M NaC1/1mM EDTAに溶解)2ml、50%ショ糖溶液1ml、40%ショ糖溶液1ml、30%ショ糖溶液1ml、20%ショ糖溶液1ml、10%ショ糖溶液1mlを遠心チューブに重層し、さらにその上にサンプルの培養上清を4ml重層した。これをベックマンローターSW41Tiで400、000RPM、4℃、16時間遠心した。遠心終了後遠心チューブの底から0.5mlずつ分画回収した。各分画の密度、HCVコア蛋白濃度、全長HCVゲノムRNA量を定量した。全長HCVゲノムRNAの定量的RT-PCRによる検出は、Takeuchi T,Katsume A,Tanaka T,Abe A,Inoue K,Tsukiyama-Kohara K,Kawaguchi R,Tanaka S,

Kohara M. Real-Time detection system for quantification of Hepatitis C virus genome. Gastroenterology 116: 636-642 (1999)に従い、全長HCVゲノム RNAの5'非翻訳領域のRNAを検出することによって行った。具体的には、細胞から 抽出したRNAに含まれる全長HCVゲノムRNAを、合成プライマー、R6-130-S17: 5 '-CGGGAGAGCCATAGTGG-3 '(配列番号16)、R6-290-R19: 5 '-AGTACCACAAGGCCTTTCG-3'(配列番号17)、TaqMan Probe: R6-148-S21FT, 5'-CTGCGGAACCGGTGAGTACAC-3'(配列番号18)とEZ rTth RNA PCR kitを用い てPCR増幅し、次いでABI Prism 7700 sequence detector systemにより検出した。 図4に示すように11番のフラクションでコアタンパク質と全長HCVゲノムRNA のピークが一致した。このフラクションの密度は約1.18mg/mlであり、これまで 報告されているコアタンパク質と核酸の結合物よりも軽い比重であった。さらに 培養上清を0.25% NP40で処理した後に同様の分画を行うと、コアタンパク質と全 長HCVゲノムRNAのピークは比重約1.28mg/mlへとシフトした。つまり、NP40処理 により、脂質を含む比重の軽い表面膜がウイルス粒子から剥離して、核酸とコア タンパク質のみのコア粒子となった結果、比重が重くなったと考えられた。以上 の結果から、rJFH1をHuh7細胞ヘトランスフェクションすることにより細胞内で 全長HCVゲノムRNAが複製されたこと、さらにウイルス粒子が形成され、培養上清

20 [実施例3]

5

10

15

25

(E) 全長HCVレプリコンRNA複製細胞の作製及び細胞クローンの樹立

中に分泌されたことが明らかになった。

実施例1で作製したrFGREP-JFH1及びrFGREP-JFH1/GNDを、実施例2と同様にしてHuh7細胞へトランスフェクションして全長HCVレプリコンRNA複製細胞の作製を行い、さらに全長HCVレプリコンRNA複製細胞クローンの樹立を試みた。

まず、rFGREP-JFH1及びrFGREP-JFH1/GNDのそれぞれをHuh7細胞へトランスフェクションした後、培養ディッシュにその細胞を播種した。16時間から24時間培養した後にG418を様々な濃度で添加した。週に2回培養液を交換しながら培養を継続した。21日間培養した後、クリスタルバイオレットで生存細胞を染色した。染色されるコロニー数を計測し、トランスフェクションしたRNA重量あたり

に得られたコロニー数を計算した。また、一部の培養ディッシュでは生存細胞のコロニーをクローン化して培養を継続した。クローン化された細胞からRNA、ゲノムDNA、タンパク質をそれぞれ抽出した後、全長HCVレプリコンRNAの検出、ネオマイシン耐性遺伝子のゲノムDNAへの組み込みの有無、HCVタンパク質の発現を検討した。これらの結果の詳細は下記に示す。

(F) コロニー形成能

5

10

15

25

上記のトランスフェクションの結果、トランスフェクションしたレプリコン RNA $1 \mu g$ 当たりのコロニー形成能は、rFGREP-JFH1をトランスフェクションした Huh7細胞では、<math>G418濃度が1.0 mg/m1の場合、368 CFU(Colony Forming Unit; コロニー形成単位)/ μg ・RNAであった(図 5 の左側)。これに対して、rFGREP-JFH1/GNDをトランスフェクションしたHuh7細胞では、コロニー形成が認められなかった(図 <math>5 の右側)。このことは、rFGREP-JFH1 レプリコンRNAをトランスフェクションしたHuh7細胞のコロニー形成能は、<math>rFGREP-JFH1 から発現されるNS5B(RNAポリメラーゼ)の活性に依存することを示した。つまり、コロニーを形成した細胞では、rFGREP-JFH1から発現されるNS5Bのはたらきにより<math>rFGREP-JFH1レプリコンRNAが自律複製することによって、ネオマイシン耐性遺伝子が持続的に発現されG418耐性が維持される結果、細胞増殖が可能になったものと考えられた。

20 (G) 樹立した細胞クローンにおける全長HCVレプリコンRNAの検出

上記(E)に従ってrFGREP-JFH1のHuh7細胞へのトランスフェクションにより樹立した全長HCVレプリコンRNA複製細胞クローンから、酸性フェノール抽出法によりトータルRNAを抽出した。次いでこのトータルRNAをノーザンブロット法により解析した。プローブとしてはpFGREP-JFH1特異的プローブを用いた。対照としては、トランスフェクションを行っていないHuh7細胞から同様に抽出したトータルRNA(図 6 中、「Huh7」として示す)、Huh7細胞から抽出したトータルRNAに試験管内で合成したレプリコンRNAを10の7乗コピー加えたサンプル(図 6 中、「10⁷」として示す)、及びHuh7細胞から抽出したトータルRNAに試験管内で合成したレプリコンRNAを10の8乗コピー加えたサンプル(図 6 中、「10⁸」として示す)、として示す)で含。

す)を用いた。図6中、1~4は細胞クローンの番号である。

この結果、rFGREP-JFH1と同程度の大きさのRNAがpFGREP-JFH1特異的プローブにより検出された(図 6)。これにより、トランスフェクションしたrFGREP-JFH1レプリコンRNAが細胞クローン内で複製増殖していることが確認された。また細胞クローン間で、レプリコンRNAの量に差があることが示された。図 6 中、例えば、クローン 2 はレプリコンRNAの量が他のクローンに比べて少なかった。

(H) ネオマイシン耐性遺伝子のゲノムDNAへの組み込みの有無の確認

(E)に従って得られた細胞クローン $1 \sim 8$ (図 7 中ではFGR-JFH1/2- $1 \sim$ FGR-JFH1/2- $8 \lor$ 表記) について、その細胞クローンのG418に対する耐性がネオマイシン耐性遺伝子の宿主細胞ゲノムへの組み込みによるものでないことを確認するために、ネオマイシン耐性遺伝子特異的プライマー(センスプライマー、NEO-S3:5'-AACAAGATGGATTGCACGCA-3' (配列番号 19),アンチセンスプライマー、NEO-R:5'-CGTCAAGAAGGCGATAGAAG-3' (配列番号 20))を用いて、細胞クローンから抽出した宿主細胞のゲノムDNAを鋳型とするPCR増幅を行った。この結果、図7に示すとおり、ネオマイシン耐性遺伝子の増幅が示された陽性クローンは認められなかった。

この(H)の結果から、本発明の全長HCVレプリコンRNAをトランスフェクション し樹立した細胞クローンでは、全長HCVレプリコンRNAが複製されていることが確 認された。

(I) HCVタンパク質の検出

5

10

15

20

25

rFGREP-JFH1をトランスフェクションし樹立した細胞クローンから常法によりタンパク質を抽出して、SDS-PAGE及びウェスタンブロット法による解析を行った。調べた細胞クローンは、上記(G)で用いたものと同じである。合成した全長HCVゲノムRNAをHuh7細胞に一過性にトランスフェクションして得られた細胞抽出液を陽性対照とした(図8、図9及び図10中、JFH-1として示す)。HCVのサブジェノミックRNAレプリコン(SGR-JFH1)をトランスフェクションして得られたクローン細胞抽出液をcoreタンパク質の陰性対照として、及びNS3、NS5aタンパ

ク質の陽性対照として用いた(図8、図9及び図10中、SGR-JFH1として示す)。トランスフェクションしていないHuh7細胞抽出液は全ての陰性対照として用いた(図8、図9及び図10中、Huh7として示す)。それぞれの細胞クローンから抽出したタンパク質試料をPVDF膜(Immobilon-P, Millipore社製)にブロッティングし、抗core特異的抗体及び抗NS3特異的抗体(Dr. Moradpour より分与されたもの; Wolk B, et al, J. Virology. 2000; 74: 2293-2304)を用いて、全長HCVレプリコンRNAにコードされているcoreタンパク質及びNS3タンパク質を検出した。図8及び図9に示される通り、rFGREP-JFH1をトランスフェクションし樹立した細胞クローン1~4では、それぞれのタンパク質について陽性対照と同じ大きさのタンパク質が検出された。トランスフェクションしていないHuh7細胞ではcoreタンパク質、及びNS3タンパク質も検出されなかったため、細胞クローン1~4では、トランスフェクションされた全長HCVレプリコンRNAが自律複製し、さらにcoreタンパク質やNS3タンパク質が発現されていることが確認された。

なお、C型肝炎患者の血清を抗体として用いることにより、上記でNS3タンパク質の発現が確認された各細胞クローンについて、全長HCVレプリコンRNAからのNS5Aタンパク質の発現も同様に確認した(図10)。

以上の(H)及び(I)の結果から、全長HCVレプリコンRNAをトランスフェクションし樹立した細胞クローンでは、全長HCVレプリコンRNAが複製され、さらにウイルスタンパク質が発現されていることが確認された。

20

25

15

5

10

(J) 全長HCVレプリコンRNA複製細胞におけるウイルス粒子産生

上記(E)に従ってrFGREP-JFH1をHuh7細胞へトランスフェクションし、樹立した全長HCVレプリコンRNA複製細胞クローン2及び3 (FGR-JFH1/2-3) の培養上清を回収して、上記(D)と同様の方法で、培養上清中のHCVウイルス粒子を測定した。この結果を図11に示す。図11中、網掛けの円は各フラクション(画分)の比重 (g/ml) を示す。また黒塗りの円は、coreタンパク質の量(fmol/L)を示す。白抜きの円は、全長HCVレプリコンRNAの力価(\times 0.1コピー/mL)を示す。

図11に示すように、比重が約1.18~1.20 mg/mlとなるフラクションで、core タンパク質と全長HCVレプリコンRNAのピークは一致していた。またそれよりも軽

い分画にも小さなピークを認めた。以上の結果から、rFGREP-JFH11をトランスフェクションしたHuh7細胞中では、全長HCVレプリコンRNAが複製されたこと、及びウイルス粒子が形成されて培養上清中に分泌されたことが示された。

5 [実施例4]

10

15

20

25

(K) 培養上清中のウイルス粒子の感染実験

(H)で用いた細胞クローン $1 \sim 8$ (FGR-JFH1/2-1、FGR-JFH1/2-2、FGR-JFH1/2-3、FGR-JFH1/2-4、FGR-JFH1/2-5、FGR-JFH1/2-6、FGR-JFH1/2-7、FGR-JFH1/2-8)のそれぞれの培養上清をHuh7細胞に添加して、培養上清中のウイルス粒子をHuh7細胞に感染させた。感染翌日に感染させたHuh7細胞の培養液にG418を0.3 mg/ml添加し、さらに 2.1 Hll 培養した。培養終了後に細胞を固定し、クリスタルバイオレットで染色したところ、FGR-JFH1/2-3、FGR-JFH1/2-5、FGR-JFH1/2-6の培養上清を用いて感染させた細胞についてコロニー形成が観察された。一方、対照に用いたサブジェノミックレプリコン細胞SGR-JFH1/4-1(非特許文献6記載)の培養上清を用いて感染させた細胞ではコロニー形成はみられなかった。図 1.2 IC、FGR-JFH1/2-3とSGR-JFH1/4-1の培養上清4mlまたは8mlをHuh7細胞に添加し、2.1 Hll 培養した後に染色した培養ディッシュの写真を示す。FGR-JFH1/2-3の培養上清4mlを添加した細胞を播種したディッシュには3コロニー、FGR-JFH1/2-3の培養上清8mlを添加した細胞を播種したディッシュには9コロニーの形成を確認した。しかし、SGR-JFH1/4-1の培養上清を添加した細胞を播種したディッシュでは12ロニー形成はみられなかった。

FGR-JFH1/2-3、FGR-JFH1/2-5の培養上清を用いてC型肝炎ウイルスに感染させ、 形成されたコロニーを、次いでクローン化した。FGR-JFH1/2-3の培養上清を用い た培養ディッシュから、FGR-JFH1/C2-3-11、FGR-JFH1/C2-3-12、FGR-JFH1/C2-3-13の3クローンを樹立した。FGR-JFH1/C2-5の培養上清を用いた培養ディッシュ から、FGR-JFH1/C2-5-11、FGR-JFH1/C2-5-12の2クローンを樹立した。

FGR-JFH1/C2-3-11、FGR-JFH1/C2-3-12、FGR-JFH1/C2-3-13、FGR-JFH1/C2-5-11、FGR-JFH1/C2-5-12の各細胞クローンの培養上清を用いて再度Huh7細胞を感染させると、FGR-JFH1/C2-3-12、FGR-JFH1/C2-5-12の培養上清を用いた培養ディッシュ

ではコロニーの形成が観察された。FGR-JFH1/C2-3-12の培養上清を用いて感染させた細胞から、さらにFGR-JFH1/C2-3-12-1, FGR-JFH1/C2-3-12-2の2クローンを樹立した。FGR-JFH1/C2-5-12の培養上清を用いて感染させた細胞から、さらにFGR-JFH1/C2-5-12-1、FGR-JFH1/C2-5-12-2の2クローンを樹立した。

以上の通り全長HCVレプリコンRNA複製細胞の培養上清を用いて感染させ、その感染細胞より樹立したこれらの細胞クローンから、RNA、タンパク質、ゲノムDNAを抽出した。ゲノムDNAを鋳型としたPCRでネオマイシン耐性遺伝子の組み込みの有無を検討したところ、いずれも陰性であった。また、RNAを鋳型とする定量的PCR法により、細胞内で複製している全長HCVレプリコンRNAを検出することができた。さらに培養上清中にcoreタンパク質を検出することができた。この結果は、本発明の全長HCVレプリコンRNA複製細胞から産生された全長HCVレプリコンRNAを含むウイルス粒子が、新たな細胞に感染することができることを示している。

産業上の利用可能性

5

10

15

20

25

本発明の方法により、HCVウイルス粒子を細胞培養系で作製することができる。本発明のレプリコンRNAを用いれば、細胞培養系においてHCVの全長ゲノムRNAを含有するRNAを効率よく製造することができる。また本発明に係る全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを導入した細胞を用いれば、全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを複製し、本発明のHCVウイルス粒子を細胞培養系で持続的に産生させることができる。本発明の全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAを導入した細胞は、HCVの複製過程、ウイルス粒子形成過程、ウイルス粒子の細胞外放出過程に影響を及ぼす各種物質をスクリーニングするための試験系として利用することもできる。本発明の全長HCVレプリコンRNA及び全長HCVゲノムRNA並びにウイルス粒子は、外来遺伝子のウイルスベクターとしても有用である。本発明のウイルス粒子は、外来遺伝子のウイルスベクターとしても有用である。本発明のウイルス粒子と他の細胞とを一緒に培養する系を、ウイルス粒子の細胞への感染に影響を及ぼす各種物質をスクリーニングするための試験系として利用することができる。本発明の全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAはまた、HCVの全長ゲる。本発明の全長HCVレプリコンRNA又は全長HCVゲノムRNAはまた、HCVの全長ゲ

ノム配列を容易に複製することができる鋳型としても有用である。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願の全体を参照として本明細書に組み入れるものとする。

5 配列表フリーテキスト

配列番号1の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAの5′非翻訳領域を示す。 配列番号2の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのcoreタンパク質コード配列を示す。

配列番号3の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのE1タンパク質コード 10 配列を示す。

配列番号4の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのE2タンパク質コード 配列を示す。

配列番号5の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのNS2タンパク質コード 配列を示す。

15 配列番号 6 の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのNS3タンパク質コード 配列を示す。

配列番号7の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのNS4Aタンパク質コード配列を示す。

配列番号8の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのNS4Bタンパク質コー 20 ド配列を示す。

配列番号9の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのNS5Aタンパク質コード配列を示す。

配列番号10の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAのNS5Bタンパク質コード配列を示す。

25 配列番号 1 1 の配列は、JFH-1クローン由来のHCVゲノムRNAの3' 非翻訳領域を示す。

配列番号12の配列は、JFH-1クローン由来の全長HCVゲノムRNAを示す。

配列番号13の配列は、JFH-1クローン由来の全長HCVゲノムRNAを含むレプリコンRNAを示す。

配列番号14の配列は、アミノ酸モチーフGDDをGNDに変異させた、JFH-1クローン由来の全長HCVゲノムRNAを示す。

配列番号15の配列は、アミノ酸モチーフGDDをGNDに変異させた、JFH-1クローン由来の全長HCVゲノムRNAを含むレプリコンRNAを示す。

5 配列番号 1 6 ~ 2 0 の配列は、プライマーを示す。

15

配列顧号21の配列は、発現ベクターpFGREP-JFH1/Luc由来のレプリコンRNAを示す。

配列願号22の配列は、発現ベクターpFGREP-JFH1/Luc/GND由来のレプリコンRNA を示す。

10 配列願号23の配列は、発現ベクターpFGREP-JFH1/EGFP由来のレプリコンRNAを示す。

配列願号 2 4 の配列は、発現ベクターpFGREP-JFH1/EGFP/GND由来のレプリコン RNAを示す。

配列顧号25の配列は、発現ベクターpFGREP-JFH1/SEAP由来のレプリコンRNAを示す。

配列願号26の配列は、発現ベクターpFGREP-JFH1/SEAP/GND由来のレプリコン RNAを示す。

請求の範囲

1. 遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスのゲノムRNAの、5[°] 非翻訳領域、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、Dび3[°] 非翻訳領域と、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子及び/又は少なくとも1つのリポーター遺伝子と、少なくとも1つのIRES配列と、を含む塩基配列からなる、レプリコンRNA。

5

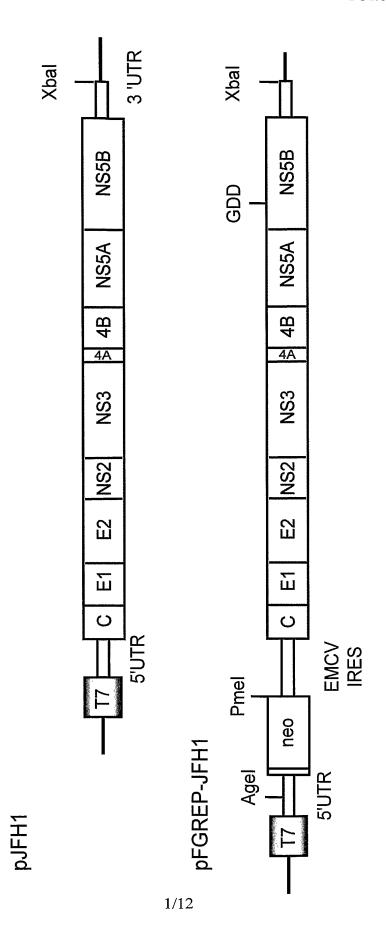
- 2. 前記塩基配列が、前記の5'非翻訳領域、少なくとも1つの選択マーカー遺伝子及び/又は少なくとも1つのリポーター遺伝子、少なくとも1つのIRES配列、coreタンパク質コード配列、E1タンパク質コード配列、E2タンパク質コード配列、NS2タンパク質コード配列、NS3タンパク質コード配列、NS4Aタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS4Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、NS5Bタンパク質コード配列、及び3'非翻訳領域を、5'から3'方向へこの順番で含む、請求項1記載のレプリコンRNA。
 - 3. 遺伝子型2aのC型肝炎ウイルスのゲノムRNAが、配列番号12に示す塩 基配列からなるRNAである、請求項1又は2記載のレプリコンRNA。
- 4. 5'非翻訳領域が配列番号1に示す塩基配列からなり、coreタンパク質コード配列が配列番号2に示す塩基配列からなり、E1タンパク質コード配列が配列番号3に示す塩基配列からなり、E2タンパク質コード配列が配列番号4に示す塩基配列からなり、NS2タンパク質コード配列が配列番号5に示す塩基配列からなり、NS3タンパク質コード配列が配列番号6に示す塩基配列からなり、NS4Aタンパク質コード配列が配列番号7に示す塩基配列からなり、NS4Bタンパク質コード配列が配列番号7に示す塩基配列からなり、NS5Aタンパク質コード配列が配列番号9に示す塩基配列からなり、NS5Bタンパク質コード配列が配列番号9に示す塩基配列からなり、NS5Bタンパク質コード配列が配列番号9に示す塩基配列からなり、NS5Bタンパク質コード配列が配列番号10に示す塩基配列からなり、3'非翻訳領域が配列番号11に示す塩基配列からなる、請求項1~3のいずれか1項記載のレプリコンRNA。
 - 5. 以下の(a)又は(b)のRNAからなるレプリコンRNA。

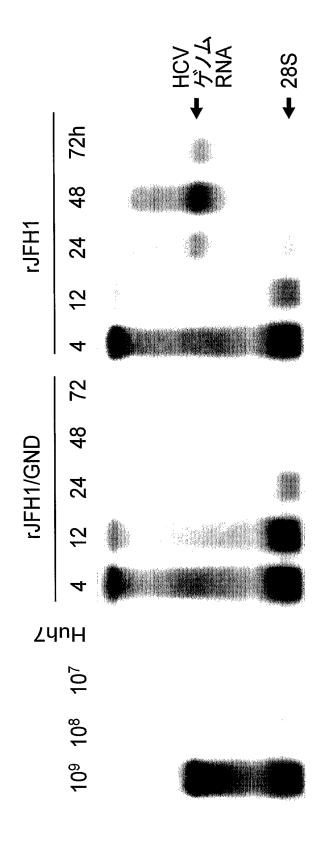
- (a) 配列番号13に示す塩基配列からなるRNA。
- (b) 配列番号13に示す塩基配列において $1\sim100$ 個の塩基が欠失、置換又は付加された塩基配列からなるRNAであって、自律複製能及びウイルス粒子産生能を有するRNA。
- 5 6. 請求項1~5のいずれか1項記載のレプリコンRNAを細胞に導入することを含む、該レプリコンRNAを複製しかつウイルス粒子を産生する細胞を製造する方法。
 - 7. 細胞が増殖性細胞である、請求項6記載の方法。
 - 8. 細胞が真核細胞である、請求項6又は7記載の方法。
- 10 9. 真核細胞がヒト肝由来細胞、ヒト子宮頸由来細胞、又はヒト胎児腎由来 細胞である、請求項8記載の方法。
 - 10. 真核細胞がHuh7細胞、HepG2細胞、IMY-N9細胞、HeLa細胞、又は293細胞である、請求項8記載の方法。
- 11. 請求項 $6 \sim 10$ のいずれか 1 項記載の方法により製造される、レプリ $2 \sim 10$ コンRNAを複製しかつウイルス粒子を産生する細胞。
 - 12. 請求項11記載の細胞を培養してウイルス粒子を産生させることを含む、C型肝炎ウイルス粒子の製造方法。
 - 13. 請求項12記載の方法により製造される、C型肝炎ウイルス粒子。
- 14. 請求項11記載の細胞を培養し、培養物中のウイルス粒子を他の細胞 20 に感染させることを含む、C型肝炎ウイルス感染細胞を製造する方法。
 - 15. 請求項14記載の方法によって製造される、C型肝炎ウイルス感染細胞。
 - 16. 被験物質の存在下で、下記(a)~(c):
 - (a) 請求項11記載の細胞
- 25 (b) 請求項15記載のC型肝炎ウイルス感染細胞、並びに
 - (c) 請求項13記載のC型肝炎ウイルス粒子及びC型肝炎ウイルス感受性細胞、のうちの少なくとも1つを培養し、得られる培養物中のレプリコンRNA又はウイルス粒子を検出することを含む、抗C型肝炎ウイルス物質をスクリーニングする方法。

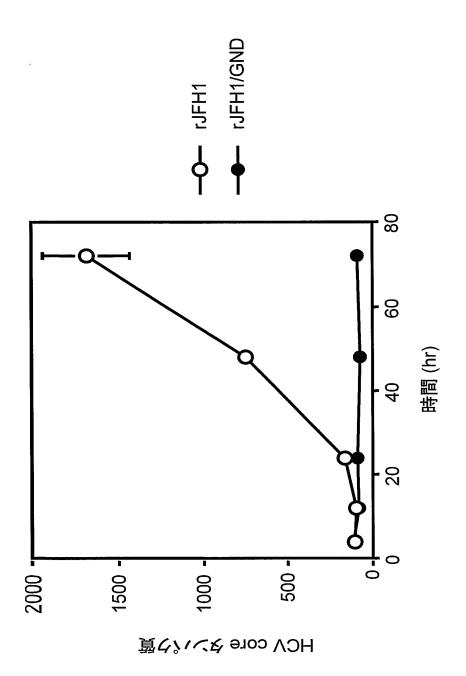
17. 請求項13記載のC型肝炎ウイルス粒子又はその一部分を含有する、 C型肝炎ワクチン。

- 18. 請求項13記載のC型肝炎ウイルス粒子又はその一部分を抗原として 使用して、C型肝炎ワクチンを製造する方法。
- 5 19. 請求項1~5のいずれか1項記載のレプリコンRNAを使用して、遺伝 子治療のための肝細胞指向性ウイルスベクターを製造する方法。
 - 20. 請求項18に記載の方法により製造される、肝細胞指向性ウイルスベクター。
- 21. 外来遺伝子をコードするRNAを請求項1~5のいずれか1項記載のレ 10 プリコンRNA中に挿入し、それを細胞中に導入することを含む、該細胞内で外来 遺伝子を複製及び/又は発現させる方法。
 - 22. 配列番号12に示す塩基配列からなるRNAを細胞に導入することを含む、該RNAを複製しかつウイルス粒子を産生する細胞を製造する方法。
- 23. 配列番号12に示す塩基配列からなるRNAを細胞に導入し、その細胞 15 を培養してウイルス粒子を産生させることを含む、C型肝炎ウイルス粒子の製造 方法。
 - 24. 細胞が増殖性細胞である、請求項21又は22記載の方法。
 - 25. 配列番号12に示す塩基配列からなるRNAに外来遺伝子をコードする RNAを挿入し、それを細胞に導入し、その細胞を培養してウイルス粒子を産生させることを含む、外来遺伝子を含有するウイルスベクターを製造する方法。
 - 26. 請求項13記載のC型肝炎ウイルス粒子に対する抗体。

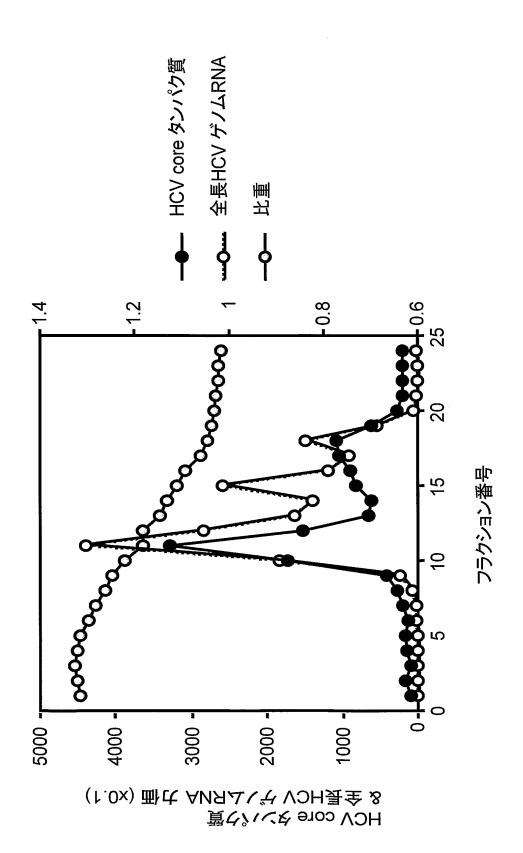
20

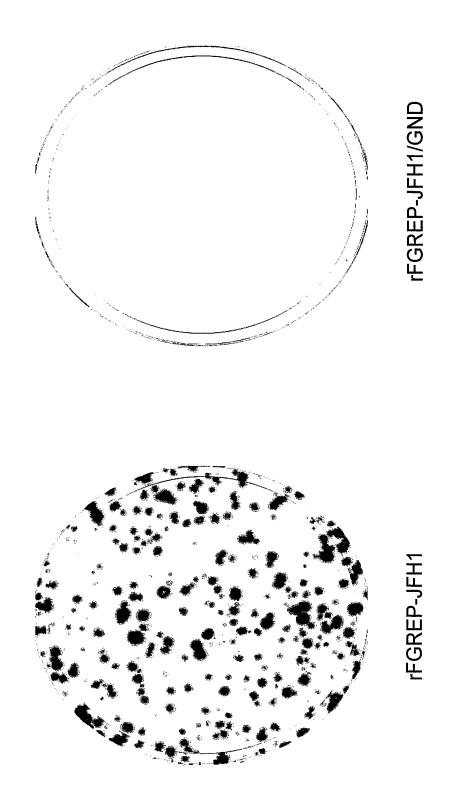






<u>図</u>





<u>図</u> い

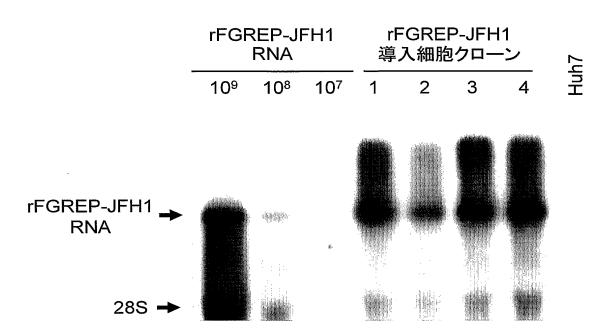
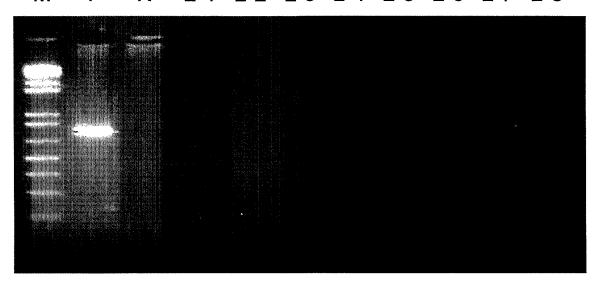
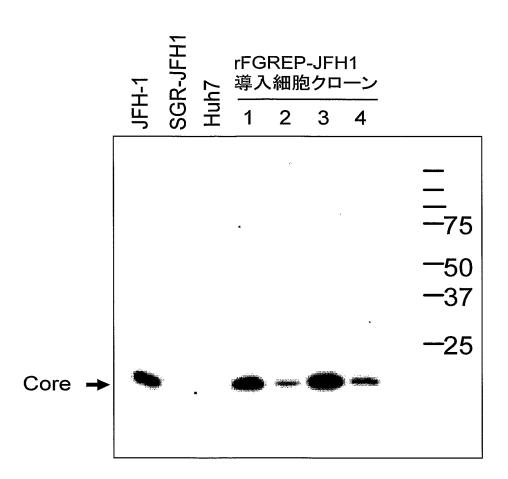


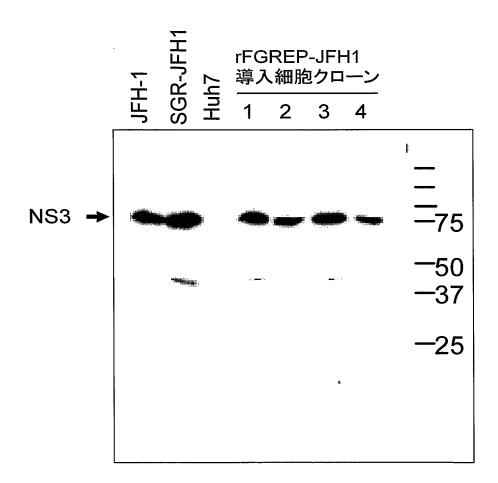
図 7

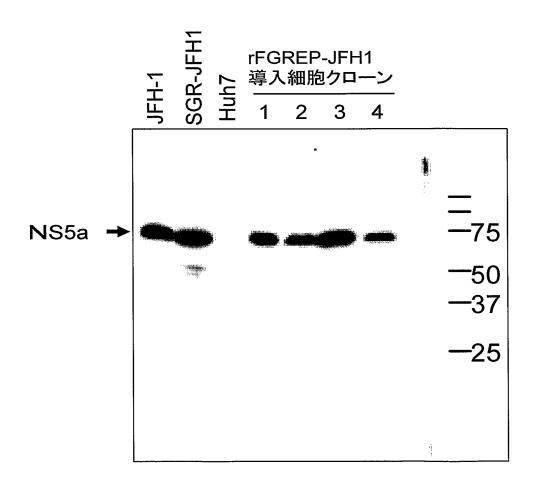
rFGREP-JFH1導入細胞クローン

M P N 2-1 2-2 2-3 2-4 2-5 2-6 2-7 2-8

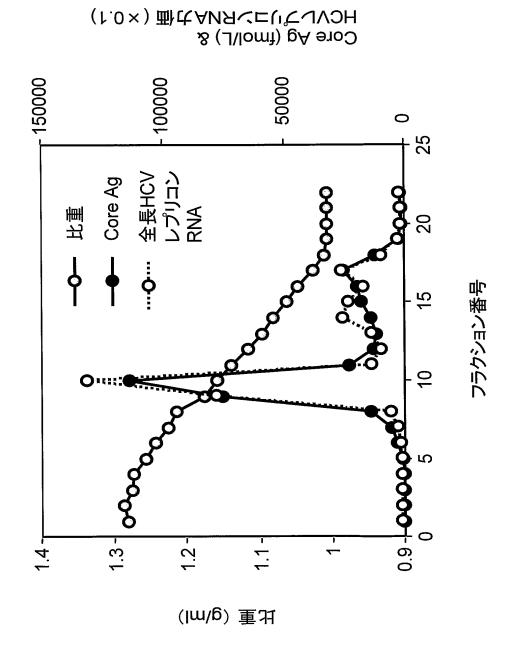


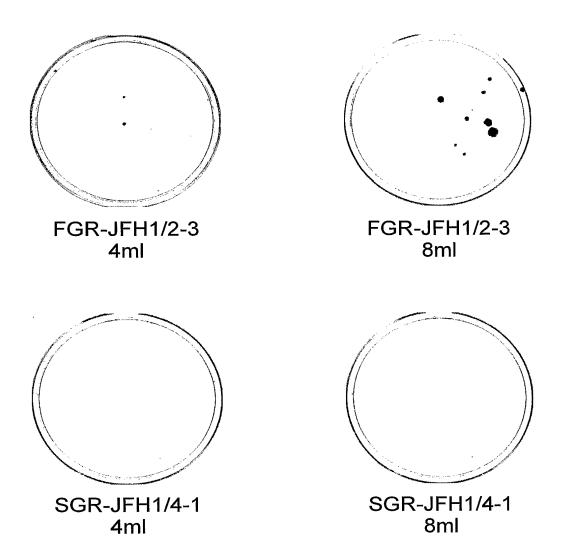












SEQUENCE LISTING

<110> Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research Toray Industries Inc.

<120> A nucleic acid construct comprising a full-length genome of human
Hepatitis C virus, a recombinant cell transfected with the same replicating
the full-length virus genome, and a process for producing human Hepatitis
C virus particles

<130> PH-2372-PCT

<150> JP 2004-045489

<151> 2004-02-20

<160> 26

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 340

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

 $\langle 223 \rangle$ 5' non-translated region of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<220>

<223> inventor: Wakita, Takaji

Inventor: Kato, Takanobu

Inventor: Date, Tomoko

Inventor: Miyamoto, Michiko

Inventor: Tanabe, Junichi

Inventor: Sone, Saburo

<400> 1

accugeccu aauagggeg acaeueege augaaueaeu eeeugugag gaacuaeugu 60 euucaegeag aaagegeeua geeauggegu uaguaugagu gueguaeage eueeaggeee 120 eeeeeueeeg ggagageeau aguggueuge ggaaceggug aguaeaeegg aauugeeggg 180 aagaeuggu eeuuueuugg auaaaeeeae ueuaugeeeg geeauuuugg egugeeeeeg 240 eaagaeugeu ageegaguag eguuggguug egaaaggeeu ugugguaeug eeugauaggg 300 egeuugegag ugeeeeggaa ggueueguag acegugeaee 340

<210> 2

<211> 573

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> core protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 2

augagcacaa auccuaaacc ucaaagaaaa accaaaagaa acaccaaccg ucgcccagaa 60 gacguuaagu ucccgggcgg cggccagauc guuggcggag uauacuuguu gccgcgcagg 120 ggccccaggu ugggugugcg cacgacaagg aaaacuucgg agcgguccca gccacguggg 180

2/82

agacgccagc ccau ccccaa agaucggcgc uccacuggca aggccuggg aaaaccaggu 240 cgccccuggc cccuauaugg gaaugagga cucggcuggg caggauggcu ccugucccc 300 cgaggcucuc gccccuccug gggccccacu gacccccggc auaggucgcg caacgugggu 360 aaagucaucg acac ccuaac guguggcuuu gccgaccuca ugggguacau ccccgucgua 420 ggcgccccgc uuaguggcgc cgccagagcu gucgcgcacg gcgugagagu ccuggaggac 480 gggguuaauu augcaacagg gaaccuaccc gguuuccccu uuucuaucuu cuugcuggcc 540 cuguuguccu gcau caccgu uccggucucu gcu

<210> 3

<211> 576

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> E1 protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 3

geccagguga agaauaccag uageageuae auggugaeea augaeugeue caaugaeage 60 aucaeuugge ageuegagge ugegguueue caegueeeg ggugegueee gugegagaa 120 guggggaaua egueaeeggug uugggugeea gueuegeeaa acauggeugu geggeageee 180 ggugeeeuea egeaggueu geggaeegae aucgauaugg uugugaugue egeeaeeuue 240 ugeueugeue ucuaeegugg ggaeeuueugu ggegggguga ugeuegege eeagguguu 300 auegueuege egeaguaeea eugguuugug eaagaaugea auugeueeau euaeeeuge 360 aeeaueaeug gaeaeegau ggeauggae augaugauga aeuggueee eaeggeae 420 augaueeugg eguaeegua gegegueee gaggueauea uagaeauegu uageegggeu 480 eaeugggeeg ucauguuegg euuggeeuae uueueuauge agggagegug ggegaaggue 540 auugueauee uueugeugee egeugggug gaeege

<210> 4

⟨211⟩ 1290

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> E2 protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 4

ggcaccacca ccguuggagg cgcuguugca cguuccacca acgugauugc cggcguguuc 60 agccauggee cucagcagaa cauucageue auuaacacca acggcaguug gcacaucaac 120 cguacugccu ugaauugcaa ugacuccuug aacaccggcu uucucgcggc cuuguucuac 180 accaaccgcu uuaacucguc agggugucca gggcgccugu ccgccugccg caacaucgag 240 gcuuucegga uagggugggg cacccuacag uacgaggaua augucaccaa uccagaggau 300 augaggeegu acugeuggea cuaeceecea aageegugug geguagueee egegaggueu 360 guguguggcc caguguacug uuucaccccc agcccgguag uagugggcac gaccgacaga 420 cguggagugc ccaccuacac auggggagag aaugagacag augucuuccu acugaacagc 480 accegacege egeagggeue augguuegge ugeaegugga ugaaeueeae ugguuueaee 540 aagacuugug gegegeeace uugeegeace agageugaeu ucaaegeeag eaeggaeuug 600 uugugcecua eggauuguuu uaggaageau eeugaugeea euuauauuaa gugugguueu 660 gggcccuggc ucacaccaaa gugccugguc cacuacccuu acagacucug gcauuacccc 720 ugcacaguca auuuuaccau cuucaagaua agaauguaug uagggggggu ugagcacagg 780 cucacggccg caugcaacuu cacucguggg gaucgcugcg acuuggagga cagggacagg 840 agucageugu cuccucuguu geacucuace aeggaauggg ceauceugee eugeaceuae 900 ucagacuuac cegeuuugue aacuggueuu cuceaceuue accagaacau eguggaegua 960 caauacaugu auggeeucue accugeuaue acaaaauaeg ueguuegaug ggagugggug 1020

guacucuuau uccugcucuu agcggacgcc agagucugcg ccugcuugug gaugcucauc 1080 uuguugggcc aggccgaagc agcauuggag aaguuggucg ucuugcacgc ugcgagugcg 1140 gcuaacugcc auggccuccu auauuuugcc aucuucuucg uggcagcuug gcacaucagg 1200 ggucgggugg uccccuugac caccuauugc cucacuggcc uauggcccuu cugccuacug 1260 cucauggcac ugcccggca ggcuuaugcc

<210> 5

<211> 651

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> NS2 protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 5

uaugacgcac cugugcacgg acagauaggc guggguuugu ugauauugau cacccucuuc 60
acacucaccc cgggguauaa gacccuccuc ggccaguguc uguggugguu gugcuaucuc 120
cugacccugg gggaagccau gauucaggag uggguaccac ccaugcaggu gcgcggcgc 180
cgcgauggca ucgcguggc cgucacuaua uucugcccgg gugugguguu ugacauuacc 240
aaauggcuuu uggcguugcu ugggccugcu uaccucuuaa gggccgcuuu gacacaugug 300
ccguacuucg ucagagcuca cgcucugaua aggguaugcg cuuuggugaa gcagcucgcg 360
ggggguaggu auguucaggu ggcgcuauug gcccuuggca gguggacugg caccuacauc 420
uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg gccgcuagcg gccugcgcga cuuagcgguc 480
gccguggaac ccaucaucuu caguccgaug gagaagaagg ucaucgucug gggaggcgag 540
acggcugcau guggggacau ucuacaugga cuucccgugu ccgcccgacu cggccaggag 600
auccuccucg gcccagcuga uggcuacacc uccaaggggu ggaagcuccu u

<210> 6

<211> 1893

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> NS3 protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 6

gcucccauca cugcuuaugc ccagcaaaca cgaggccucc ugggcgccau aguggugagu 60 augacggggc gugacaggac agaacaggcc ggggaagucc aaauccuguc cacagucucu 120 caguccuucc ucggaacaac caucucgggg guuuugugga cuguuuacca cggagcuggc 180 aacaagacuc uagccggcuu acgggguccg gucacgcaga uguacucgag ugcugagggg 240 gacuugguag gcuggcccag ccccccuggg accaagucuu uggagccgug caagugugga 300 geeguegaee uauaueuggu eaegeggaae geugauguea ueeeggeueg gagaegeggg 360 gacaageggg gageauugeu euceeegaga eecauuuega eeuugaaggg gueeuegggg 420 gggccggugc ucugcccuag gggccacguc guugggcucu uccgagcagc ugugugcucu 480 cggggcgugg ccaaauccau cgauuucauc cccguugaga cacucgacgu uguuacaagg 540 ucucceacuu ucagugacaa cagcacgcca ccggcugugc cccagaccua ucaggucggg 600 uacuugcaug cuccaacugg caguggaaag agcaccaagg ucccugucgc guaugccgcc 660 cagggguaca aaguacuagu gcuuaacccc ucgguagcug ccacccuggg guuuggggcg 720 uaccuaucca aggeacaugg caucaaucce aacauuagga cuggagucag gaccgugaug 780 accggggagg ccaucacgua cuccacauau ggcaaauuuc ucgccgaugg gggcugcgcu 840 ageggegeeu augaeaucau cauaugegau gaaugeeaeg euguggauge uaceuceauu 900 cucggcaucg gaacgguccu ugaucaagca gagacagccg gggucagacu aacugugcug 960 gcuacggcca cacccccgg gucagugaca acccccauc ccgauauaga agagguaggc 1020 cucgggcggg agggugagau ccccuucuau gggagggcga uuccccuauc cugcaucaag 1080

ggagggagac	accugauuuu	cugccacuca	aagaaaaagu	gugacgagcu	cgcggcggcc	1140
cuucggggca	ugggcuugaa	ugccguggca	uacuauagag	gguuggacgu	cuccauaaua	1200
ccagcucagg	gagauguggu	ggucgucgcc	accgacgccc	ucaugacggg	guacacugga	1260
gacuuugacu	ccgugaucga	cugcaaugua	gcggucaccc	aagcugucga	cuucagccug	1320
gaccccaccu	ucacuauaac	cacacagacu	gucccacaag	acgcugucuc	acgcagucag	1380
cgccgcgggc	gcacagguag	aggaagacag	ggcacuuaua	gguauguuuc	cacuggugaa	1440
cgagccucag	gaauguuuga	caguguagug	cuuugugagu	gcuacgacgc	aggggcugcg	1500
ugguacgauc	ucacaccagc	ggagaccacc	gucaggcuua	gagcguauuu	caacacgccc	1560
ggccuacccg	ugugucaaga	ccaucuugaa	uuuugggagg	caguuuucac	cggccucaca	1620
cacauagacg	cccacuuccu	cucccaaaca	aagcaagcgg	gggagaacuu	cgcguaccua	1680
guagecuace	aagcuacggu	gugcgccaga	gccaaggccc	cucccccguc	cugggacgcc	1740
auguggaagu	gccuggcccg	acucaagccu	acgcuugcgg	gccccacacc	ucuccuguac	1800
cguuugggcc	cuauuaccaa	ugaggucacc	cucacacacc	cugggacgaa	guacaucgcc	1860
acaugcaugc	aagcugaccu	ugaggucaug	acc			1893

<210> 7

<211> 162

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

 $<\!223\!>$ NS4A protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 7

agcacguggg uccuagcugg aggaguccug gcagccgucg ccgcauauug ccuggcgacu 60 ggaugcguuu ccaucaucgg ccgcuugcac gucaaccagc gagucgucgu ugcgccggau 120 aaggaggucc uguaugaggc uuuugaugag auggaggaau gc 162

<210> 8

<211> 783

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> NS4B protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 8

gecucuaggg eggeucuau egaagaggg eageggauag eegagaugu gaagucaag 60 auccaaggeu ugeugeaga ggecucuaag eageceagg acauacaace egeuaugeag 120 geuucaugge ecaaagugga acaauuuugg gecagacaca uguggaacuu cauuagegge 180 auccaauace ucgeaggauu gucaacacug eeaggaace eegeggugge uuccaugaug 240 geauucaugu eegeceucae eaguceguug ucgaceagua ecaceauceu ucucaacauc 300 augggaggeu gguuagegue ecagauegaa ecaeceggg gggecaeceg euuuguegue 360 aguggecugg ugggggeuge eguugggaage auaggecugg guaaggugu gguggacauc 420 euggcaggau auggugeggg eauuucggg geceucegueg eauucaagau euguegge 480 gagaageceu euauggaaga ugucaucaau euacugecug ggauceugu gggggage 600 geggucaau ggaugaacag geuuauugee uuugeucea gaggaaacca egueggeceu 660 acucacuacg ugaeggagu ggaugegue eagaegeue eaguegguga eesaacaa euuauaaca gecuacuaa aagaeucea aauuggauaa eugaggacu ecaacuacu uggeucucuu 720 acuaa

- <211> 1398
- <212> RNA
- <213> Hepatitis C virus

<220>

<223> NS5A protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 9

uccggauccu ggcuccgcga cgugugggac uggguuugca ccaucuugac agacuucaaa 60 ааииддеида ссисиаааии дииссесаад сидеседдее иссесиисаи сисиидисаа 120 aagggguaca agggugugug ggccggcacu ggcaucauga ccacgcgcug cccuugcggc 180 gccaacaucu cuggcaaugu ccgccugggc ucuaugagga ucacagggcc uaaaaccugc 240 augaacaccu ggcagggac cuuuccuauc aauugcuaca cggagggcca gugcgcgccg 300 aaacccccca cgaacuacaa gaccgccauc uggagggugg cggccucgga guacgcggag 360 gugacgcage auggguegua cuccuaugua acaggacuga ccacugacaa ucugaaaauu 420 ccuugccaac uaccuucucc agaguuuuuc uccugggugg acggugugca gauccauagg 480 uuugcaccca caccaaagcc guuuuuccgg gaugaggucu cguucugcgu ugggcuuaau 540 uccuaugeug ueggguecea geuueeeugu gaaceugage eegaegeaga eguauugagg 600 ggaucaccuc caucugagge gagcuccuca gugagccage uaucagcace guegcugegg 720 gccaccugca ccacccacag caacaccuau gacguggaca uggucgaugc caaccugcuc 780 auggagggcg guguggcuca gacagagccu gaguccaggg ugcccguucu ggacuuucuc 840 gagccaaugg ccgaggaaga gagcgaccuu gagcccucaa uaccaucgga gugcaugcuc 900 cccaggagcg gguuuccacg ggccuuaccg gcuugggcac ggccugacua caacccgccg 960 cucguggaau cguggaggag gccagauuac caaccgccca ccguugcugg uugugcucuc 1020 ccccccca agaaggcccc gacgccuccc ccaaggagac gccggacagu gggucugagc 1080 gagagcacca uaucagaagc ccuccagcaa cuggccauca agaccuuugg ccagccccc 1140 исдадседид аидсаддеис диссасдддд деддесее седааиседд еддиседаед 1200

uccecuggug ageeggeece eucagagaca gguucegeeu eeucuaugee eeeecuegag 1260 ggggagecug gagaueegga eeuggagucu gaueagguag ageuucaaee uccececag 1320 ggggggggg uageueegg uuegggeueg gggueuuggu euaeuugeue egaggagga 1380 gauaeeaeeg ugugeuge 1398

<210> 10

<211> 1773

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> NS5B protein-coding sequence of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 10

uugccaauca acccuuugag uaacucgcug uugcgauacc auaacaaggu guacuguaca 120
acaucaaaga gegecucaca gagggcuaaa aagguaacuu uugacaggac geaagugcuc 180
gacgcccauu augacucagu cuuaaaggac aucaagcuag eggeuuccaa ggucagegaa 240
aggcuccuca ccuuggagga ggcgugccag uugacuccac eccauucugc aagauccaag 300
uauggauucg gggccaagga gguccgcag uuguccggga gggccguuaa ecaacacaag 360
uccgugugga aggaccuccu ggaagaccca caaacaccaa uucccacaac caucauggcc 420
aaaaaaugagg uguucugegu ggacceege aaggggggaa agaaaccage ucgecucauc 480
guuuacccug accucggcgu ecgggucuge gagaaaaugg eccucuauga cauuacacaa 540
aagcuuccuc aggeggaaau gggagcuucc uauggcuucc aguacucccc ugcccaacgg 600
guggaguauc ucuugaaage augggeggaa aagaaggacc ecauggguu uucguaugau 660
acccgaugcu ucgacucaac egucacuga agagacauca ggaccgaga guccauauac 720
caggccugcu eccugeccga ggaggeccgc acugccauac acucgcugac ugagagacuu 780

uacguaggag ggcccauguu caacagcaag ggucaaaccu gcgguuacag acguugccgc 840 gccagcgggg ugcuaaccac uagcaugggu aacaccauca caugcuaugu gaaagcccua 900 geggeeugea aggeugeggg gauaguugeg eecacaauge ugguaugegg egaugaeeua 960 guagucaucu cagaaagcca ggggacugag gaggacgagc ggaaccugag agccuucacg 1020 gaggecauga ceagguaeue ugeeceueeu ggugaueeee eeagaeegga auaugaeeug 1080 gagcuaauaa cauccuguuc cucaaaugug ucuguggcgu ugggcccgcg gggccgccgc 1140 agauacuace ugaccagaga eccaaceacu ecaeuegeee gggeugeeug ggaaacaguu 1200 agacacucce cuaucaauuc auggeuggga aacaucauce aguaugeuce aaccauaugg 1260 guucgcaugg uccuaaugac acacuucuuc uccauucuca ugguccaaga cacccuggac 1320 cagaaccuca acuuugagau guauggauca guauacuccg ugaauccuuu ggaccuucca 1380 десанания ададдинаса сддденидае десининсиа идеасасана сисисассае 1440 gaacugacge ggguggcuue ageceucaga aaacuugggg egecaeeeeu eagggugugg 1500 aagagucggg cucgcgcagu cagggcgucc cucaucuccc guggagggaa agcggccguu 1560 ugeggeegau aucueuucaa uugggeggug aagaccaage ucaaacucae uccauugeeg 1620 gaggegegee uacuggaeuu auceaguugg uucaeegueg gegeeggegg gggegaeauu 1680 uuucacageg uguegegege eegaeeeege ueauuaeueu ueggeeuaeu eeuaeuuuue 1740 guagggguag gccucuuccu acuccccgcu cgg 1773

<210> 11

<211> 239

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> 3' non-translated region of hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 11

<210> 12

<211> 9707

<212> RNA

<213> Hepatitis C virus

<220>

<223> full-length Hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 12

gaauucuaau acgacucacu auagaccugc cccuaauagg ggcgacacuc cgccaugaau 60 cacuccccug ugaggaacua cugucuucac gcagaaagcg ccuagccaug gcguuaguau 120 gaguguucgua cagccuccag gcccccccu cccgggagag ccauaguggu cugcggaacc 180 ggugaguaca ccggaauugc cgggaagacu ggguccuuuc uuggauaaac ccacucuaug 240 cccggccauu ugggcgugcc cccgcaagac ugcuagccga guagcguugg guugcgaaag 300 gccuuguggu acugccugau agggcgcuug cgagugcccc gggaggucuc guagaccgug 360 caccaugage acaaauccua aaccucaaag aaaaaccaaa agaaacacca accgucgccc 420 agaagggcccc agguugggu ugcgaacgac gaucguuggc ggaguauacu uguugccgcg 480 cagggggcccc agguugggu ugcgcacgac aaggaaaacu ucggagcggu cccagccacg 540 ugggagacgc cagccaucc ccaaagaucg gcgcuccacu ggcaaggccu ggggaaaacc 600 aggucgcccc uggccccuu augggaacgc gggcacacac gagaccgcc cacugggc ucucgcccu ccuggggcc cacucgcc cacugggc ucucgcccu uucgccccu uaacgugug cuuugccgac cucauggggu acauccccu 720 ggguaaaguc aucgacacc uaacgugug cuuugccgac cucauggggu acauccccu 780 cguaggcgcc ccgcuuagug gcgccgcaa agcugucgcc cacggcgua gaguccugga 840

ggacgggguu	aauuaugcaa	cagggaaccu	acccgguuuc	cccuuuucua	ucuucuugcu	900
ggcccuguug	uccugcauca	ccguuccggu	cucugcugcc	caggugaaga	auaccaguag	960
cagcuacaug	gugaccaaug	acugcuccaa	ugacagcauc	acuuggcagc	ucgaggcugc	1020
gguucuccac	guccccgggu	gcgucccgug	cgagagagug	gggaauacgu	cacgguguug	1080
ggugccaguc	ucgccaaaca	uggcugugcg	gcagcccggu	gcccucacge	agggucugcg	1140
gacgcacauc	gauaugguug	ugauguccgc	caccuucuge	ucugcucucu	acguggggga	1200
ccucuguggc	ggggugaugc	ucgcggccca	gguguucauc	gucucgccgc	aguaccacug	1260
guuugugcaa	gaaugcaauu	gcuccaucua	cccuggcacc	aucacuggac	accgcauggc	1320
augggacaug	augaugaacu	ggucgcccac	ggccaccaug	auccuggcgu	acgugaugcg	1380
cguccccgag	gucaucauag	acaucguuag	cggggcucac	uggggcguca	uguucggcuu	1440
ggccuacuuc	ucuaugcagg	gagcgugggc	gaaggucauu	gucauccuuc	ugcuggccgc	1500
ugggguggac	gcgggcacca	ccaccguugg	aggcgcuguu	gcacguucca	ccaacgugau	1560
ugccggcgug	uucagccaug	gcccucagca	gaacauucag	cucauuaaca	ccaacggcag	1620
uuggcacauc	aaccguacug	ccuugaauug	caaugacucc	uugaacaccg	gcuuucucgc	1680
ggccuuguuc	uacaccaacc	gcuuuaacuc	gucagggugu	ccagggcgcc	uguccgccug	1740
ccgcaacauc	gaggcuuucc	ggauagggug	gggcacccua	caguacgagg	auaaugucac	1800
caauccagag	gauaugaggc	cguacugcug	gcacuacccc	ccaaagccgu	guggcguagu	1860
cccgcgagg	ucugugugug	gcccagugua	cuguuucacc	cccagcccgg	uaguaguggg	1920
cacgaccgac	agacguggag	ugcccaccua	cacaugggga	gagaaugaga	cagaugucuu	1980
ccuacugaac	agcacccgac	cgccgcaggg	cucaugguuc	ggcugcacgu	ggaugaacuc	2040
cacugguuuc	accaagacuu	guggcgcgcc	accuugccgc	accagagcug	acuucaacgc	2100
cagcacggac	uuguugugcc	cuacggauug	uuuuaggaag	cauccugaug	ccacuuauau	2160
uaaguguggu	ucugggcccu	ggcucacacc	aaagugccug	guccacuacc	cuuacagacu	2220
cuggcauuac	cccugcacag	ucaauuuuac	caucuucaag	auaagaaugu	auguaggggg	2280
gguugagcac	aggcucacgg	ccgcaugcaa	cuucacucgu	ggggaucgcu	gcgacuugga	2340
ggacagggac	aggagucagc	ugucuccucu	guugcacucu	accacggaau	gggccauccu	2400
gcccugcacc	uacucagacu	uacccgcuuu	gucaacuggu	cuucuccacc	uucaccagaa	2460
caucguggac	guacaauaca	uguauggccu	cucaccugcu	aucacaaaau	acgucguucg	2520
augggagugg	gugguacucu	uauuccugcu	cuuagcggac	gccagagucu	gcgccugcuu	2580
		-	0.700			

guggaugcuc	aucuuguugg	gccaggccga	agcagcauug	gagaaguugg	ucgucuugca	2640
cgcugcgagu	gcggcuaacu	gccauggccu	ccuauauuuu	gccaucuucu	ucguggcagc	2700
uuggcacauc	aggggucggg	ugguccccuu	gaccaccuau	ugccucacug	gccuauggcc	2760
cuucugccua	cugcucaugg	cacugccccg	gcaggcuuau	gccuaugacg	caccugugca	2820
cggacagaua	ggcguggguu	uguugauauu	gaucacccuc	uucacacuca	ccccggggua	2880
uaagacccuc	cucggccagu	gucuguggug	guugugcuau	cuccugaccc	ugggggaagc	2940
caugauucag	gaguggguac	cacccaugca	ggugcgcggc	ggccgcgaug	gcaucgcgug	3000
ggccgucacu	auauucugcc	cggguguggu	guuugacauu	accaaauggc	uuuuggcguu	3060
gcuugggccu	gcuuaccucu	uaagggccgc	uuugacacau	gugccguacu	ucgucagagc	3120
ucacgeucug	auaaggguau	gcgcuuuggu	gaagcagcuc	gcggggggua	gguauguuca	3180
gguggcgcua	uuggcccuug	gcagguggac	uggcaccuac	aucuaugacc	accucacacc	3240
uaugucggac	ugggccgcua	gcggccugcg	cgacuuagcg	gucgccgugg	aacccaucau	3300
cuucaguccg	auggagaaga	aggucaucgu	cuggggagcg	gagacggcug	caugugggga	3360
cauucuacau	ggacuucccg	uguccgcccg	acucggccag	gagauccucc	ucggcccagc	3420
ugauggcuac	accuccaagg	gguggaagcu	ccuugcuccc	aucacugcuu	augcccagca	3480
aacacgaggc	cuccugggcg	ccauaguggu	gaguaugacg	gggcgugaca	ggacagaaca	3540
ggccggggaa	guccaaaucc	uguccacagu	cucucagucc	uuccucggaa	caaccaucuc	3600
ggggguuuug	uggacuguuu	accacggagc	uggcaacaag	acucuageeg	gcuuacgggg	3660
uccggucacg	cagauguacu	cgagugcuga	gggggacuug	guaggcuggc	ccagcccccc	3720
ugggaccaag	ucuuuggagc	cgugcaagug	uggagccguc	gaccuauauc	uggucacgcg	3780
gaacgcugau	gucaucccgg	cucggagacg	cggggacaag	cggggagcau	ugcucucccc	3840
gagacccauu	ucgaccuuga	agggguccuc	gggggggccg	gugcucugcc	cuaggggcca	3900
cgucguuggg	cucuuccgag	cagcugugug	cucucggggc	guggccaaau	ccaucgauuu	3960
cauccccguu	gagacacucg	acguuguuac	aaggucuccc	acuuucagug	acaacagcac	4020
gccaccggcu	gugccccaga	ccuaucaggu	cggguacuug	caugcuccaa	cuggcagugg	4080
aaagagcacc	aaggucccug	ucgcguaugc	cgcccagggg	uacaaaguac	uagugcuuaa	4140
ccccucggua	gcugccaccc	ugggguuugg	ggcguaccua	uccaaggcac	auggcaucaa	4200
ucccaacauu	aggacuggag	ucaggaccgu	gaugaccggg	gaggccauca	cguacuccac	4260
auauggcaaa	uuucucgccg	augggggcug	cgcuagcggc	gccuaugaca	ucaucauaug	4320

cgaugaaugc	cacgcugugg	augcuaccuc	cauucucggc	aucggaacgg	uccuugauca	4380
agcagagaca	gccgggguca	gacuaacugu	gcuggcuacg	gccacacccc	ccgggucagu	4440
gacaaccccc	cauccegaua	uagaagaggu	aggccucggg	cgggagggug	agauccccuu	4500
cuaugggagg	gcgauucccc	uauccugcau	caagggaggg	agacaccuga	uuuucugcca	4560
cucaaagaaa	aagugugacg	agcucgcggc	ggcccuucgg	ggcaugggcu	ugaaugccgu	4620
ggcauacuau	agaggguugg	acgucuccau	aauaccagcu	cagggagaug	ugguggucgu	4680
cgccaccgac	gcccucauga	cgggguacac	uggagacuuu	gacuccguga	ucgacugcaa	4740
uguagcgguc	acccaagcug	ucgacuucag	ccuggacccc	accuucacua	uaaccacaca	4800
gacuguccca	caagacgcug	ucucacgcag	ucagcgccgc	gggcgcacag	guagaggaag	4860
acagggcacu	uauagguaug	uuuccacugg	ugaacgagcc	ucaggaaugu	uugacagugu	4920
agugcuuugu	gagugcuacg	acgcaggggc	ugcgugguac	gaucucacac	cagcggagac	4980
caccgucagg	cuuagagcgu	auuucaacac	gcccggccua	cccguguguc	aagaccaucu	5040
ugaauuuugg	gaggcaguuu	ucaccggccu	cacacacaua	gacgcccacu	uccucuccca	5100
aacaaagcaa	gcgggggaga	acuucgcgua	ccuaguagcc	uaccaagcua	cggugugcgc	5160
cagagccaag	gcccuccc	cguccuggga	cgccaugugg	aagugccugg	cccgacucaa	5220
gccuacgcuu	gcgggcccca	caccucuccu	guaccguuug	ggcccuauua	ccaaugaggu	5280
cacccucaca	cacccuggga	cgaaguacau	cgccacaugc	augcaagcug	accuugaggu	5340
caugaccagc	acgugggucc	uagcuggagg	aguccuggca	gccgucgccg	cauauugccu	5400
ggcgacugga	ugcguuucca	ucaucggccg	cuugcacguc	aaccagcgag	ucgucguugc	5460
gccggauaag	gagguccugu	augaggcuuu	ugaugagaug	gaggaaugcg	ccucuagggc	5520
ggcucucauc	gaagaggggc	agcggauagc	cgagauguug	aaguccaaga	uccaaggcuu	5580
gcugcagcag	gccucuaagc	aggcccagga	cauacaaccc	gcuaugcagg	cuucauggcc	5640
caaaguggaa	caauuuuggg	ccagacacau	guggaacuuc	auuagcggca	uccaauaccu	5700
cgcaggauug	ucaacacugc	cagggaaccc	cgcgguggcu	uccaugaugg	cauucagugc	5760
cgcccucacc	aguccguugu	cgaccaguac	caccauccuu	cucaacauca	ugggaggcug	5820
guuageguee	cagaucgcac	cacccgcggg	ggccaccggc	uuugucguca	guggccuggu	5880
gggggcugcc	gugggcagca	uaggccuggg	uaaggugcug	guggacaucc	uggcaggaua	5940
uggugcgggc	auuucggggg	cccucgucgc	auucaagauc	augucuggcg	agaagcccuc	6000
uauggaagau						

ggucaucugc	gcggccauuc	ugcgccgcca	cgugggaccg	ggggagggcg	cgguccaaug	6120
gaugaacagg	cuuauugccu	uugcuuccag	aggaaaccac	gucgccccua	cucacuacgu	6180
gacggagucg	gaugeguege	agcgugugac	ccaacuacuu	ggcucucuua	cuauaaccag	6240
ccuacucaga	agacuccaca	auuggauaac	ugaggacugc	cccaucccau	gcuccggauc	6300
cuggcuccgc	gacguguggg	acuggguuug	caccaucuug	acagacuuca	aaaauuggcu	6360
gaccucuaaa	uuguucccca	agcugcccgg	ccuccccuuc	aucucuuguc	aaaaggggua	6420
caagggugug	ugggccggca	cuggcaucau	gaccacgcgc	ugcccuugcg	gcgccaacau	6480
cucuggcaau	guccgccugg	gcucuaugag	gaucacaggg	ccuaaaaccu	gcaugaacac	6540
cuggcagggg	accuuuccua	ucaauugcua	cacggagggc	cagugcgcgc	cgaaaccccc	6600
cacgaacuac	aagaccgcca	ucuggagggu	ggcggccucg	gaguacgcgg	aggugacgca	6660
gcaugggucg	uacuccuaug	uaacaggacu	gaccacugac	aaucugaaaa	uuccuugcca	6720
acuaccuucu	ccagaguuuu	ucuccugggu	ggacgguġug	cagauccaua	gguuugcacc	6780
cacaccaaag	ccguuuuucc	gggaugaggu	cucguucugc	guugggcuua	auuccuaugc	6840
ugucgggucc	cagcuucccu	gugaaccuga	gcccgacgca	gacguauuga	gguccaugcu	6900
aacagauccg	cccacauca	cggcggagac	ugcggcgcgg	cgcuuggcac	ggggaucacc	6960
uccaucugag	gcgagcuccu	cagugagcca	gcuaucagca	ccgucgcugc	gggccaccug	7020
caccacccac	agcaacaccu	augacgugga	cauggucgau	gccaaccugc	ucauggaggg	7080
cgguguggcu	cagacagagc	cugaguccag	ggugcccguu	cuggacuuuc	ucgagccaau	7140
ggccgaggaa	gagagcgacc	uugagcccuc	aauaccaucg	gagugcaugc	uccccaggag	7200
cggguuucca	cgggccuuạc	cggcuugggc	acggccugac	uacaacccgc	cgcucgugga	7260
aucguggagg	aggccagauu	accaaccgcc	caccguugcu	gguugugcuc	uccccccc	7320
caagaaggcc	ccgacgccuc	ccccaaggag	acgccggaca	gugggucuga	gcgagagcac	7380
cauaucagaa	gcccuccagc	aacuggccau	caagaccuuu	ggccagcccc	ccucgagcgg	7440
ugaugcaggc	ucguccacgg	gggcgggcgc	cgccgaaucc	ggcgguccga	cguccccugg	7500
ugagccggcc	cccucagaga	cagguuccgc	cuccucuaug	ccccccucg	agggggagcc	7560
uggagauccg	gaccuggagu	cugaucaggu	agagcuucaa	ccucccccc	agggggggg	7620
gguagcuccc	gguucgggcu	cggggucuug	gucuacuugc	uccgaggagg	acgauaccac	7680
cgugugcugc	uccaugucau	acuccuggac	cggggcucua	auaacucccu	guageceega	7740
agaggaaaag	uugccaauca	acccuuugag	uaacucgcug	uugcgauacc	auaacaaggu	7800

guacuguaca	acaucaaaga	gcgccucaca	gagggcuaaa	aagguaacuu	uugacaggac	7860
gcaagugcuc	gacgcccauu	augacucagu	cuuaaaggac	aucaagcuag	cggcuuccaa	7920
ggucagcgca	aggcuccuca	ccuuggagga	ggcgugccag	uugacuccac	cccauucugc	7980
aagauccaag	uauggauucg	gggccaagga	gguccgcagc	uuguccggga	gggccguuaa	8040
ccacaucaag	uccgugugga	aggaccuccu	ggaagaccca	caaacaccaa	uucccacaac	8100
caucauggcc	aaaaaugagg	uguucugcgu	ggaccccgcc	aaggggggua	agaaaccagc	8160
ucgccucauc	guuuacccug	accucggcgu	ccgggucugc	gagaaaaugg	cccucuauga	8220
cauuacacaa	aagcuuccuc	aggcgguaau	gggagcuucc	uauggcuucc	aguacucccc	8280
ugcccaacgg	guggaguauc	ucuugaaagc	augggcggaa	aagaaggacc	ccauggguuu	8340
uucguaugau	acccgaugcu	ucgacucaac	cgucacugag	agagacauca	ggaccga.gga	8400
guccauauac	caggccugcu	cccugcccga	ggaggcccgc	acugccauac	acucgcugac	8460
ugagagacuu	uacguaggag	ggcccauguu	caacagcaag	ggucaaaccu	gcgguuacag	8520
acguugccgc	gccagcgggg	ugcuaaccac	uagcaugggu	aacaccauca	caugcuaugu	8580
gaaagcccua	gcggccugca	aggcugcggg	gauaguugcg	cccacaaugc	ugguaugcgg	8640
cgaugaccua	guagucaucu	cagaaagcca	ggggacugag	gaggacgagc	ggaaccugag	8700
agccuucacg	gaggccauga	ccagguacuc	ugccccuccu	ggugaucccc	ccagaccgga	8760
auaugaccug	gagcuaauaa	cauccuguuc	cucaaaugug	ucuguggcgu	ugggcccgcg	8820
gggccgccgc	agauacuacc	ugaccagaga	cccaaccacu	ccacucgccc	gggcugccug	8880
ggaaacaguu	agacacuccc	cuaucaauuc	auggcuggga	aacaucaucc	aguaugcucc	8940
aaccauaugg	guucgcaugg	uccuaaugac	acacuucuuc	uccauucuca	ugguccaaga	9000
cacccuggac	cagaaccuca	acuuugagau	guauggauca	guauacuccg	ugaauccuuu	9060
ggaccuucca	gccauaauug	agagguuaca	cgggcuugac	gccuuuucua	ugcacacaua	9120
cucucaccac	gaacugacgc	ggguggcuuc	agcccucaga	aaacuugggg	cgccaccccu	9180
cagggugugg	aagagucggg	cucgcgcagu	cagggcgucc	cucaucuccc	guggagggaa	9240
agcggccguu	ugcggccgau	aucucuucaa	uugggcggug	aagaccaagc	ucaaacucac	9300
uccauugccg	gaggcgcgcc	uacuggacuu	auccaguugg	uucaccgucg	gcgccggcgg	9360
gggcgacauu	uuucacagcg	ugucgcgcgc	ccgaccccgc	ucauuacucu	ucggccuacu	9420
ccuacuuuuc	guagggguag	gccucuuccu	acuccccgcu	cgguagagcg	gcacacacua	9480
gguacacucc	auagcuaacu	guuccuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	9540
			# /OO			

uuuuuuuuu uuuuuuuu uuucccucuu ucuucccuuc ucaucuuauu cuacuuucuu 9600 ucuugguggc uccaucuuag cccuagucac ggcuagcugu gaaagguccg ugagccgcau 9660 gacugcagag agugccguaa cuggucucuc ugcagaucau gucuaga 9707

<210> 13

<211> 11111

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA comprising full-length Hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone

<400> 13

accugecccu aauagggeg acacucegec augaaucacu eceeugugag gaacuacugu 60 cuucaegeag aaagegecua gecauggegu uaguaugagu gueguaeage eueeaggeec 120 ceeeceuceeg ggagagecau aguggucuge ggaaceggug aguacaeegg aauugeeggg 180 aagacugggu eeuuucuugg auaaaeeeae ueuaugeeeg geeauuuggg egugeeeeg 240 caagacugeu ageegaguag eguuggguug egaaaggeeu ugugguaeug eeugauaggg 300 egeuuugegag ugeeeegga ggucueguag aeegugeaee augageaeaa aueeuaaaee 360 ucaaagaaaa accaaaagaa acacaaaeeg uegeeeaaug auugaacaag auggauugea 420 egeagguucu eeggeegeuu ggguggagag geuauuegge uaugaeaga auugaaugea 480 aaueggeuge ueugaugeeg eegugueeg gugeeeugaa ugaacugeag gaegggege egguucuuuu 540 ugucaagaee gaeeugueeg gugeeeugaa ugaacugeag gaegggege eggguueu eugaaggege uuceuugege ageuguee gaeggugee egggeuaue 600 guggeuggee aegaeggeg uuceuugege gggeaggau eueeugueau eueaeeuge 720 ueeugeegag aaaguaueea ueauggeuga ageaaggae eggeugeaua egeuugauee 780 ggeuaeeuge eeauuegaee accaagegaa acaaeggaa acauegeau gaeggageae guaeueggau 840

ggaagccggu	cuugucgauc	aggaugaucu	ggacgaagag	caucaggggc	ucgcgccagc	900
cgaacuguuc	gccaggcuca	aggcgcgcau	gcccgacggc	gaggaucucg	ucgugaccca	960
uggcgaugcc	ugcuugccga	auaucauggu	ggaaaauggc	cgcuuuucug	gauucaucga	1020
cuguggccgg	cugggugugg	cggaccgcua	ucaggacaua	gcguuggcua	cccgugauau	1080
ugcugaagag	cuuggcggcg	aaugggcuga	ccgcuuccuc	gugcuuuacg	guaucgccgc	1140
ucccgauucg	cagcgcaucg	ccuucuaucg	ccuucuugac	gaguucuucu	gaguuuaaac	1200
ccucucccuc	eccecccu	aacguuacug	gccgaagccg	cuuggaauaa	ggccggugug	1260
cguuugucua	uauguuauuu	uccaccauau	ugccgucuuu	uggcaaugug	agggcccgga	1320
aaccuggccc	ugucuucuug	acgagcauuc	cuaggggucu	uuccccucuc	gccaaaggaa	1380
ugcaaggucu	guugaauguc	gugaaggaag	caguuccucu	ggaagcuucu	ugaagacaaa	1440
caacgucugu	agcgacccuu	ugcaggcagc	ggaacccccc	accuggcgac	aggugccucu	1500
gcggccaaaa	gccacgugua	uaagauacac	cugcaaaggc	ggcacaaccc	cagugccacg	1560
uugugaguug	gauaguugug	gaaagaguca	aauggcucuc	cucaagegua	uucaacaagg	1620
ggcugaagga	ugcccagaag	guaccccauu	guaugggauc	ugaucugggg	ccucggugca	1680
caugcuuuac	auguguuuag	ucgagguuaa	aaaaacgucu	aggccccccg	aaccacgggg	1740
acgugguuuu	ccuuugaaaa	acacgaugau	accaugagca	caaauccuaa	accucaaaga	1800
aaaaccaaaa	gaaacaccaa	ccgucgccca	gaagacguua	aguucccggg	cggcggccag	1860
aucguuggcg	gaguauacuu	guugccgcgc	aggggcccca	gguugggugu	gcgcacgaca	1920
aggaaaacuu	cggagcgguc	ccagccacgu	gggagacgcc	agcccauccc	caaagaucgg	1980
cgcuccacug	gcaaggccug	gggaaaacca	ggucgccccu	ggccccuaua	ugggaaugag	2040
ggacucggcu	gggcaggaug	gcuccugucc	ccccgaggcu	cucgccccuc	cuggggcccc	2100
acugaccccc	ggcauagguc	gcgcaacgug	gguaaaguca	ucgacacccu	aacguguggc	2160
uuugccgacc	ucauggggua	cauccccguc	guaggcgccc	cgcuuagugg	cgccgccaga	2220
gcugucgcgc	acggcgugag	aguccuggag	gacgggguua	auuaugcaac	agggaaccua	2280
cccgguuucc	ccuuuucuau	cuucuugcug	gcccuguugu	ccugcaucac	cguuccgguc	2340
ucugcugccc	aggugaagaa	uaccaguagc	agcuacaugg	ugaccaauga	cugcuccaau	2400
gacagcauca	cuuggcagcu	cgaggcugcg	guucuccacg	uccccgggug	cgucccgugc	2460
gagagagugg	ggaauacguc	acgguguugg	gugccagucu	cgccaaacau	ggcugugcgg	2520
cagcccggug	cccucacgca	gggucugcgg	acgcacaucg	auaugguugu	gauguccgcc	2580
		4	0/00			

guguucauca ucacagcaca guacacagga uugugacaag augugacaug cucacauga 2700 ccacacauga ucacuggaca cegauagaca ugagacauga guagacauga guagacauga guagacauga guagacauga guagacauga guagacauga caucaggaga caucaggaga 2820 ggggcucauu ggggggucaa guucgccuu geguagaca cagguagaca caccguugaga caccuugagaga guauagagaga guauagagaga guauagagaga guauagagaga cacagagaga auauagagaga cacagagaga auauagagaga auaugagaga auaugagaga auauagagaga auaugagaga auaugagaga auaugagaga auaugagaga auaugagaga auaugagaga auaugagaga auaugagaga auauga	accuucugcu	cugcucucua	cgugggggac	cucuguggcg	gggugaugcu	cgcggcccag	2640
gecacauaga ucougagegua guagaugege ucoucauaga ucuauagaga caueguagag 2880 agggcucau ggggcgua guugggcegu gegguugaac cagguagagag agguagagag 2880 aaggucauu ucauccuuc geuggcegu ggguugaac caggacaca caccuugaa 2940 gegeguugu cacguucaa cacguucaa cacguugaa cecuaacaag 3000 aacauucaga ucauuaacac caacgacagu uggcacauca accgaacag uuaacuuga 3120 ucagggugu cagggegecu guucucgeg gecuuguuc accgaacag uuuaacug 3120 ucagggugu cagggegecu gucegecug cacaacaac guuuaggggg 2040 geacaccaa aggacuucac aaacaaagagag uaauguucac aaacaaagagg auaugguuggg ceagagagg 0240 uguuucacc caaagacaga aguaguggg accacaacag gacacgagag gecacacau 3300 uguuucacc caagacagaga aguaguguggg acaagacagaa gacguuguggg cacagagagaa gacacagagaa	guguucaucg	ucucgccgca	guaccacugg	uuugugcaag	aaugcaauug	cuccaucuac	2700
ggggcucau ggggggucau guucggcuug gcuacuuu cuuugcaggg agguugac accguugag accguugag 2940 gggguuau ucaucuuu guuggcegu ggggugaac cggacacac cacguugaa 2940 gggguugu cacguuguu cacguuguu gceggugu ucagcaaca caccuugaa 3000 aacauucag ucauuaacac caacgagau uggcacauca accguacucg cuuuaacucg 3120 ucaggguga cagggcgccu guccgcuug cgcaacauca aggguuucg gauaggggg 3180 ggcacccua aguacgagga uaaugucac auaucagggg cuuuaaggggg 3240 cacuacccc caaagacgag uaaugucac cagacgagaga auaugagggg cacacagacgaga auaugagggg cacacagagagaga auaugagggg accacagagagaga accacacacagagagaga auaugagggg acacacagaacagagagagagagagagagagagagagag	ccuggcacca	ucacuggaca	ccgcauggca	ugggacauga	ugaugaacug	gucgcccacg	2760
aaggucauug ucauccuuc gugggcgcuguug gegggugaug caceguuguug caceguugaug caceguuguug guudaacacegg cuuuuuugugg gecuuuguug aaceguuuug guudaaggggg guudaaggggg guudaaggggg gagaaggggg guudaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gagaaggggg gaaagggggg aauugaugggg aauugaugggg aauugauggggg aauugaugggg aauugauggggg aauugaugggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugaugggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugaugggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggu aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugauggggg aauugaugggggg aauugaugggggg aauugaug	gccaccauga	uccuggcgua	cgugaugcgc	guccccgagg	ucaucauaga	caucguuagc	2820
ggggguguug cacguuccac caacgugauu gccgggugu ucagcaug ccuuagauu 3000 aacauucagc ucauuaacac caacggagu uggcacauca accguacug cuugaauug 3060 aaugacuccu ugaacaccgg cuuucucgg gccuuguucu acacaaccg cuuuaacug 3120 ucagggugu cagggggcu guacgcecu gccaccug auucagagg auucagagg auuaugagg 2240 cacuacccc caaagccggu uguaguggg acgacgagu cuugugugg ccaagugua 3300 uguuucacc caaagccggu aguaguggg acgacgagu cuuguguggg ccaagugua 3300 acauggggag agaaugagac aguaguggg acgacgagu gaccagagu gccaacuu 3300 acauggggag agaaugaga aguaguggg acgacggagu gaccagagu 3300 acaugguucg gcugcacagu aguaguaggu caagaguggu gccaacagag 3420 uuuagggaag accagaaug cauuauauu aagugguggu ugggauuggu guucaacag 3600 <td< td=""><td>ggggcucacu</td><td>ggggcgucau</td><td>guucggcuug</td><td>gccuacuucu</td><td>cuaugcaggg</td><td>agcgugggcg</td><td>2880</td></td<>	ggggcucacu	ggggcgucau	guucggcuug	gccuacuucu	cuaugcaggg	agcgugggcg	2880
aacaauucage ucauuaacac caacggcagu uggcacauca accguacuce cuugaauuce 3060 aaugacuccu ugaacaccgg cuuucucgcg gccuuguucu acacaaccg cuuuaacucg 3120 ucagggugue cagggcgccu guccgccugc cgcaacaucg aggcuuuccg gauaggggg 3180 ggcacccuac aguacgagga uaugucacc aauccagagg auuugaggc 3240 cacuaccccc caaagecgug uggcguaguc cccgcgaggu cugugugug cccaguguac 3300 uguuucaccc caaagecggu aguaguggg acgaccgaac gacguggagu gcccaccuac 3360 acauggggag agaaugagac aguaguucc caagaccgac gacgagggg 3420 ucaugguuc gcugacagug auucaacggac gacacggacu uggcaccac 3480 ccuuggccga ccaagacug auucaacgguu aagaggggg guuaggggg guuaggggg guuaggacg gcuacacga gacacgacu 3720 uucacucgug gggaucgcu gggaucggu gagucacgu ggaucacuc 3900	aaggucauug	ucauccuucu	gcuggccgcu	gggguggacg	cgggcaccac	caccguugga	2940
auugacuccu ugaacaccgg cuuucucgcg gccuuguucu acaccaaccg cuuuaacucg 3120 ucagggugu cagggcgccu guccgccug cgcaacaucg aggcuuuccg gauagggug 3180 gcacccuac aguacgagga uaaugucacc aauccagagg uauaugaggcc guacuguug 3240 cacuaccccc caaagccgug uggcguagu cccgcagagu cugugugug cccagugua 3300 uguuucacc caagaccgga aguaguggg acgaccgaca gacgugagu gccaccuac 3360 acauggggag agaaugagac aguagucuc cuacugaaca gacccgaca gccacgaga 3420 ucaugguucg gcugacagg auucaacgac gcacggacu uguugugcc acggauugu 3540 uuuaggaag auccugaag cacuuauau aaguaggguu cugggccug gucaacaca 3600 aaguccugg ucacuagacu uguaggggg guugagacaa gcucaacag gucaacaca 3600 auuucacaga uaagaaugu uguaggggg guugagaaca ggaucaaga guucaacaca 3720	ggcgcuguug	cacguuccac	caacgugauu	gccggcgugu	ucagccaugg	cccucagcag	3000
ucaggguguc cagggcgccu guccgccugc cgcaacaucg aggcuuuccg gauagggugg 3180 ggcacccua aguacgagga uaaugucacc auuccagagg auuugaggcc guacugcugg 3240 cacuaccccc caaagccgug uggcguaguc cccgcgaggu cugugugug cccaguguac 3300 uguuucacc ccagccggu aguagugggc acgaccgac gacgugggg 3420 ucaugguucg gcugcacgug gaugaacucc acuagguuuc ccaagacuug ugccgaagug 3480 ccuugccgca ccagagcuga cuucaacgcc agcacggaeu uguugggcc acaagacuug 3540 uuuaggaage auccugaugg cacuuauauu aaguaggguu cuaaggcccug gcucacacca 3600 aagugccugg ucacaaagacu uggcauuacc cuugggcccug gcuaacacca 3720 uucacuugag gagaucgcug gauugaggag gauugagaac ggcucacgg gauugagaac ggcucacagg gauugagaac ggcucacagaac ggcucacagaac gaugucaccu 3720 uucacuugu gggauugga gacaa	aacauucagc	ucauuaacac	caacggcagu	uggcacauca	accguacugc	cuugaauugc	3060
ggcacccuac aguacgagga uaaugucacc auuccagagg auuugaggcc guacuguug 3240 cacuaccccc caaagccgua uggcguaguc cccgcgaggu cugugugug cccaguguac 3360 uguuucaccc ccagccggu aguagugggc acgaccgaca gacggggagu gcccaccuac 3420 ucauggggag agaaugagac agaugucuuc cuacugaaca gcaccgacc 3420 ucaugguucg gcugcacgua guugaacucc acuagguuuc ccaagacuu uguugugccc uacggauugu 3540 uuuaggaagc ccagagcuga cuucaacgcc agcacggacu uguugugccc uacgauugu 3540 uuuaggaagc uccacuaccc uuacaagacu uggcauuacc gcuucacaag 3600 aagugccugg uccacuaccc uuacagggggg guugagcaac ggcucacag gcaauuuacc 3600 aucuucaaga uaagaauguu uguagggggg guugagcaca ggcucacagg gcauucagg 3720 uugacacucau ccaeggaau ggccauccag gaaguagaca ggaguagac gaguagacac gaguagacac	aaugacuccu	ugaacaccgg	cuuucucgcg	gccuuguucu	acaccaaccg	cuuuaacucg	3120
cacuacccc caaagccgug uggcguaguc cccgcgaggu cuguugggg ccaagugggg ccaagugggg 3300 uguuucaccc ceagcccggu aguaguggg acgaccgaca gacguggagu geccaccuac 3420 ucauggggag agaaugagac agaugucuuc cuacugaaca gcacccgacc gccgcagggc 3420 ucaugguucg gcugcacgug gaugaacucc acugguuuca ccaagacuug uggcacgac 3480 cuuugggaag cacagacuga cuucaacgcc agaagugguu uguugggcc uacggauug 3540 uuuaggaagc auccugaugc cacuuauau aaguggggu cuaggeccug gcucaacac 3600 aagugccugg uccacuaccc uuacagggggg guugagcaca ggcucacgg ccaauuuacg 3720 uucacucgug gggaucgcug cgacuuggag gacagggacg gagucagcu guugagcac gggucagcu 3780 uucacucugu uucucacacu ucacacagaac aucguggacg ucaauacau auuggccu 3900 uuagcggaac ccaagauugg ggauugguu uggaagguugg	ucaggguguc	cagggcgccu	guccgccugc	cgcaacaucg	aggcuuuccg	gauagggugg	3180
uguuucaccc ccageccggu aguaguggc acgaecgacc gaeguggagu geceaccuacc 3360 acauggggag agaaugagac agaugucuuc cuacugaaca geacccgacc gecgagggac 3420 ucaugguucg geugeacgug gaugaacucc acugguuca ceaagacuug ugugaacucc acuagguuca uacggaucu 3480 cuuugeggaag accagagcuga cuucaacgcc ageacggacu uguugugccc uacggauugu 3540 uuuaggaagc auccugaugc cacuuauau aagugugguu cugggeccug geucaacac 3600 aagugecugg ucacauaccc uuacaggagg guugagcaca ggcucaagg caauuuuac 3720 uucacucgug gggaucgcug cgaeuucgag gacagggac ggagucagcu ggaucacucu 3780 uugacacucua ccacggaaug ggcaucacug accagaguag accaggaggac gaguuagac guuuggac 3900 ucacacugguc ucacaaaaaa cgucguucga uggaaggugg ugguacucu auuccugcu 3960 uuaggggac ccagaguugg cgucuacug<	ggcacccuac	aguacgagga	uaaugucacc	aauccagagg	auaugaggcc	guacugcugg	3240
acauggggag agaaugagac agaugucuc cuacugauuca gcaccegac geegeaggg 3420 ucaugguucg gcugcacgug gaugaacuc acugguuuca ceaagacuug uggcgcgca 3480 ccuugccgca ccagagcuga cuucaacgcc agcacggacu uguugugcc uacggauugu 3540 uuuaggaaga auccugaugc cacuuauauu aagugugguu cuggaccug gcucacaca 3600 aucuucaaga uacaaaaugu uguaggggg guugagcaca ggcucacgg caauuuuaca 3720 uucacucgua gggaucgcu cgacuugga gacagggaca ggagucagcu gucuccucug 3780 uugacacucua ccacggaaug gccauccug ccugcaccu guuuggcac 3780 uucacuuguu uucuccaccu ucaccagaac aucguggacg uacaauacau guuuggccu 3900 ucaacuggaac ccagagucug cgcugguugg uggaaggagg uggaacuugg caaggacuug 4020 gcagcauugg agaaguuggu cgucuugcac gcugcaauc gggucaacu cauggccu 4080	cacuaccccc	caaagccgug	uggcguaguc	cccgcgaggu	cugugugugg	cccaguguac	3300
ucaugguucggcugcacguggaugaacuceacugguucaccaagacuuguggcgccc3480ccuugcegeaccagagcugacuucaacgceageacggacuuguugugcceuacggauugu3540uuuaggaageauccugaugecacuuauauuaagugugguucugggcccuggcucacaca3600aagugccugguccacuacceuuacagacueuggcauuaceccugcacagucaauuuuace3660aucuucaagauaagaauguauguagggggguugagcacaggcucacggecgcaugcaae3720uucacucguggggaucgcugcgacuuggaggacaggacaggagucagcugucuccucug3840uucacucguuuccacagaaugggccauccugcccugcaccuacuaaaaaaaguauggccua3900uuagcggacguccacaaaaaacgccugcuuguggaugcucaucuuguugggccaggccgaa4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgcugcagugggguucgggguuccccuug4080cuauauuuugccaucuucuucguggcagcuuggcacaucaggggucggggguccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggcccuucugcuacggggucgguuguugauauug4260caggcuuaugccuaugacgaccugugcacggacagauaggcuggguuguugauauug4260	uguuucaccc	ccagcccggu	aguagugggc	acgaccgaca	gacguggagu	gcccaccuac	3360
ccuugccgca ccagagcuga cuucaacgcc agcacggacu uguugugccc uacggauugu 3540 uuuaggaagc auccugaugc cacuuauuu aagugugguu cuggcccug gcucacacca 3600 aagugccugg uccacuaccc uuacagacuc uggcauuacc ccugcacagu caauuuuacc 3660 aucuucaaga uaagaaugua uguagggggg guugagcaca ggcucacggc cgcaugcaac 3720 uucacucgug gggaucgcug cgacuuggag gacagggaca ggagucagcu gucuccucug 3780 uugacacucua ccacggaaug ggccauccug cccugcaccu acucagacuu acccgcuuug 3840 ucaacugguc uucuccaccu ucaccagaac aucguggacg uacaauacau guauggccuc 3900 ucaccugguc uucuccaccu ucaccagaac aucguggacg uacaauacau guauggccuc 3900 uuagcggacg ccagagucug cgccugcuug uggaugcuca ucuuguuggg ccaggccgaa 4020 gcagcauugg agaaguuggu cgucuugcac gcugcagaug cggcuaacug cauggccuc 4080 cuauauuuuug ccaucuucuu cguggcagcu uucugccuca ggggucgggu gguccccuug 4140 accaccuauu gcucacugg ccuauggccc uucugccua ugcucaugg acugccucg 4200 caggcuuau gcuaugacg accugggacg accuguggacg accugggacg accuggguug gguccccuug 4260	acauggggag	agaaugagac	agaugucuuc	cuacugaaca	gcacccgacc	gccgcagggc	3420
uuuaggaageauecugaugecacuuauauaagugugguucuggeccuggcucacaca3600aagugecugguecacuacceuuacagacueuggcauuaceceugcacagucaauuuuace3660aueuucaagauaagaauguauguagggggguugagcacageeucacggecgcaugcaac3720uucacucguggggaucgcugcgacuuggaggacagggacagagucagcugucuccucug3780uugcacucuaceacggaaugggecauccugcccugcaccuacucagacuaccegcuuug3840ucaacuggueuucuccaccuucaccagaacaueguggacguacaauacauguauggccuc3900uuagcggacgceagagucugcgecugcuuguggaaggugguguacucuuauuccugcuc3960uuagcggacgceagagucugcgecugcuuguggaaggugguguuguugggccaggccga4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgeugcgagugcggcuaacugccauggccu4080cuauauuuugccaucuucuucguggcagcuuggcacaucaggggucggguguuccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggcccuucugccuacugcucauggacugccccg4200caggcuuaugccuaugacgcuucugccuacggguggguuuguugauauug4260	ucaugguucg	gcugcacgug	gaugaacucc	acugguuuca	ccaagacuug	uggcgcgcca	3480
aagugccugg uccacuacce uuacagacuc uggcauuacc ccugcacagu caauuuuacc 3660 aucuucaaga uaagaaugua uguaggggg guugagcaca ggcucacgg cgcaugcaac 3720 uucacucgug gggaucgcug cgacuuggag gacagggaca ggagucagcu gucuccucug 3780 uugcacucua ccacggaaug ggccauccug cccugcaccu acucagacuu accegcuuuug 3840 ucaacugguc uucuccaccu ucaccagaac aucguggacg uacaauacau guauggccuc 3900 ucaccugcua ucacaaaaua cgucguucga ugggaggugg ugguacucuu auuccugcuc 3960 uuagcggacg ccagagucug cgccugcuug uggaugcuca ucuuguuggg ccaggccagaa 4020 gcagcauuugg agaaguuggu cgucuugcac gcugcgagug cggcuaacug ccauggccuc 4080 cuauauuuug ccaucacug ccuauggccc uucugccuac ggggucgggu gguccccuug 4140 accaccuauu gccucacug accugggac accugggaca accugggcuuaug ccuaugaca ggacagauag gcguggguuu guugauauuug 4260	ccuugccgca	ccagagcuga	cuucaacgcc	agcacggacu	uguugugccc	uacggauugu	3540
aucuucaaga uaagaaugua uguaggggg guugagcaca ggcucacgg cgcaugcaac 3720 uucacucgug gggaucgcug cgacuuggag gacagggaca ggagucagcu gucuccucug 3780 uugcacucua ccacggaaug ggccauccug cccugcaccu acucagacuu acccgcuuuug 3840 ucaacugguc uucuccaccu ucaccagaac aucguggaccg uacaauacau guauggccuc 3900 ucaccugcua ucacaaaaua cgucguucga ugggaggggg ugguacucuu auuccugcuc 3960 uuagcggacg ccagagucug cgccugcuug uggaugcuca ucuuguuggg ccaggccgaa 4020 gcagcauugg agaaguuggu cgucuugcac gcugcgagug cggcuaacug ccauggccuc 4080 cuauauuuug ccaucuuu cguggcacc uuggcacacauca ggggucgggu gguccccuug 4140 accaccuauu gccucacugg ccuauggccc uucugcac ggacagauag gcguggguuu guugauauug 4260	uuuaggaagc	auccugaugc	cacuuauauu	aagugugguu	cugggcccug	gcucacacca	3600
uucacucguggggaucgcugcgacuuggaggacaggacaggagucagcugucuccucug3780uugcacucuaccacggaaugggccauccugcccugcaccuacucagacuuaccegcuuug3840ucaacuggucuucuccaccuucaccagaacaucguggacguacaauacauguauggccuc3900ucaccugcuaucacaaaauacgucguucgauggaagugggugguacucuuauuccugcuc3960uuagcggacgccagagucugcgccugcuuguggaaugcucaucuuguugggccaggccgaa4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgcugcaguucggcuaacugccauggccuc4080cuauauuuugccaucuucuucguggcagcuuucugccuacggggucgggugguccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggccuucugccuacugcucauggacugcccgg4200caggcuuaugccuaugacgcaccugugcacggacagauaggcguggguuuguugauauug4260	aagugccugg	uccacuaccc	uuacagacuc	uggcauuacc	ccugcacagu	caauuuuacc	3660
uugcacucuaccacggaaugggccauccugcccugcaccuacucagacuuaccegcuuugucaacuggucuucucaaccuucaccagaacaucguggacguacaauacauguauggccucucaccugcuaucacaaaauacgucguucgaugggagugggugguacucuuauuccugcucuuagcggacgccagagucugcgccugcuuguggaugcucaucuuguugggccaggccgaa4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgcugcagugcggcuaacugccauggccuc4080cuauauuuugccaucuugucguggcagcuuggcacaucaggggucgggugguccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggccuucugccuacugcucauggacugcccgg4200caggcuuaugccuaugacgaccugugcacggacagauaggcguggguuuguugauauug4260	aucuucaaga	uaagaaugua	uguagggggg	guugagcaca	ggcucacggc	cgcaugcaac	3720
ucaacuggucuucuccaccuucaccagaacaucguggacguacaauacauguauggccuc3900ucaccugcuaucacaaaauacgucguucgaugggagugggugguacucuuauuccugcuc3960uuagcggacgccagagucugcgccugcuuguggaugcucaucuuguugggccaggccgaa4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgcugcagugcggcuaacugccauggccuc4080cuauauuuugccaucuucuucguggcagcuuggcacaucaggggucgggugguccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggcccuucugccuacugcucauggcacugccccgg4200caggcuuaugccuaugacgcaccugugcacggacagauaggcguggguuuguugauauug4260	uucacucgug	gggaucgcug	cgacuuggag	gacagggaca	ggagucagcu	gucuccucug	3780
ucaccugcuaucacaaaauacgucguucgauggaagugggugguacucuuauuccugcuc3960uuagcggacgccagagucugcgccugcuuguggaugcucaucuuguugggccaggccgaa4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgcugcgagugcggcuaacugccauggccuc4080cuauauuuugccaucuucuucguggcagcuuggcacaucaggggucgggugguccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggcccuucugccuacugcucauggcacugcccgg4200caggcuuaugccuaugacgcaccugugcacggacagauaggcguggguuuguugauauug4260	uugcacucua	ccacggaaug	ggccauccug	cccugcaccu	acucagacuu	accegcuuug	3840
uuagcgacgccagagucugcgccugcuuguggaugcucaucuuguuggccaggccgaa4020gcagcauuggagaaguuggucgucuugcacgcugcgagugcggcuaacugccauggccuc4080cuauauuuugccaucuucuucguggcagcuuggcacaucaggggucgguguuccccuug4140accaccuauugccucacuggccuauggcccuucugccuacugcucauggcacugcccgg4200caggcuuaugccuaugacgcaccugugcacggacagauaggcguggguuuguugauauug4260	ucaacugguc	uucuccaccu	ucaccagaac	aucguggacg	uacaauacau	guauggccuc	3900
gcagcauugg agaaguuggu cgucuugcac gcugcaguu cggcuaacug ccauggccuc 4080 cuauauuuug ccaucuucuu cguggcagcu uggcacauca ggggucgggu gguccccuug 4140 accaccuauu gccucacugg ccuauggccc uucugccuac ugcucauggc acugcccgg 4200 caggcuuaug ccuaugacgc accugugcac ggacagauag gcguggguuu guugauauug 4260	ucaccugcua	ucacaaaaua	cgucguucga	ugggaguggg	ugguacucuu	auuccugcuc	3960
cuauauuuug ccaucuucuu cguggcagcu uggcacauca ggggucgggu gguccccuug 4140 accaccuauu gccucacugg ccuauggccc uucugccuac ugcucauggc acugccccgg 4200 caggcuuaug ccuaugacgc accugugcac ggacagauag gcguggguuu guugauauug 4260	uuagcggacg	ccagagucug	cgccugcuug	uggaugcuca	ucuuguuggg	ccaggccgaa	4020
accaccuauu gccucacugg ccuauggccc uucugccuac ugcucauggc acugccccgg 4200 caggcuuaug ccuaugacgc accugugcac ggacagauag gcguggguuu guugauauug 4260	gcagcauugg	agaaguuggu	cgucuugcac	gcugcgagug	cggcuaacug	ccauggccuc	4080
caggeuuaug ceuaugaege aceugugeae ggacagauag geguggguuu guugauauug 4260	cuauauuuug	ccaucuucuu	cguggcagcu	uggcacauca	ggggucgggu	gguccccuug	4140
	accaccuauu	gccucacugg	ccuauggccc	uucugccuac	ugcucauggc	acugccccgg	4200
aucacccucu ucacacucac cccgggguau aagacccucc ucggccagug ucuguggugg 4320	caggcuuaug	ccuaugacgc	accugugcac	ggacagauag	gcguggguuu	guugauauug	4260
	aucacccucu	ucacacucac	cccgggguau	aagacccucc	ucggccagug	ucuguggugg	4320

uugugcuauc	uccugacecu	gggggaagcc	augauucagg	aguggguacc	acccaugcag	4380
gugcgcggcg	gccgcgaugg	caucgcgugg	gccgucacua	uauucugccc	ggguguggug	4440
uuugacauua	ccaaauggcu	uuuggcguug	cuugggccug	cuuaccucuu	aagggccgcu	4500
uugacacaug	ugccguacuu	cgucagagcu	cacgcucuga	uaaggguaug	cgcuuuggug	4560
aagcagcucg	cgggggguag	guauguucag	guggcgcuau	uggcccuugg	cagguggacu	4620
ggcaccuaca	ucuaugacca	ccucacaccu	augucggacu	gggccgcuag	cggccugcgc	4680
gacuuagcgg	ucgccgugga	acccaucauc	uucaguccga	uggagaagaa	ggucaucguc	4740
uggggagcgg	agacggcugc	auguggggac	auucuacaug	gacuucccgu	guccgcccga	4800
cucggccagg	agauccuccu	cggcccagcu	gauggcuaca	ccuccaaggg	guggaagcuc	4860
cuugcuccca	ucacugcuua	ugcccagcaa	acacgaggcc	uccugggcgc	cauaguggug	4920
aguaugacgg	ggcgugacag	gacagaacag	gccggggaag	uccaaauccu	guccacaguc	4980
ucucaguccu	uccucggaac	aaccaucucg	gggguuuugu	ggacuguuua	ccacggagcu	5040
ggcaacaaga	cucuagccgg	cuuacggggu	ccggucacgc	agauguacuc	gagugcugag	5100
ggggacuugg	uaggcuggcc	cagccccccu	gggaccaagu	cuuuggagcc	gugcaagugu	5160
ggagccgucg	accuauaucu	ggucacgcgg	aacgcugaug	ucaucccggc	ucggagacgc	5220
ggggacaagc	ggggagcauu	gcucuccccg	agacccauuu	cgaccuugaa	gggguccucg	5280
ggggggccgg	ugcucugccc	uaggggccac	gucguugggc	ucuuccgagc	agcugugugc	5340
ucucggggcg	uggccaaauc	caucgauuuc	auccccguug	agacacucga	cguuguuaca	5400
aggucuccca	cuuucaguga	caacagcacg	ccaccggcug	ugccccagac	cuaucagguc	5460
ggguacuugc	augcuccaac	uggcagugga	aagagcacca	aggucccugu	cgcguaugcc	5520
gcccaggggu	acaaaguacu	agugcuuaac	cccucgguag	cugccacccu	gggguuuggg	5580
gcguaccuau	ccaaggcaca	uggcaucaau	cccaacauua	ggacuggagu	caggaccgug	5640
augaccgggg	aggccaucac	guacuccaca	uauggcaaau	uucucgccga	ugggggcugc	5700
gcuagcggcg	ccuaugacau	caucauaugc	gaugaaugcc	acgcugugga	ugcuaccucc	5760
auucucggca	ucggaacggu	ccuugaucaa	gcagagacag	ccggggucag	acuaacugug	5820
cuggcuacgg	ccacaccccc	cgggucagug	acaacccccc	aucccgauau	agaagaggua	5880
ggccucgggc	gggaggguga	gauccccuuc	uaugggaggg	cgauuccccu	auccugcauc	5940
aagggaggga	gacaccugau	uuucugccac	ucaaagaaaa	agugugacga	gcucgcggcg	6000
gcccuucggg	gcaugggcuu	gaaugccgug	gcauacuaua	gaggguugga	cgucuccaua	6060

auaccagcuc	agggagaugu	gguggucguc	gccaccgacg	cccucaugac	gggguacacu	6120
ggagacuuug	acuccgugau	cgacugcaau	guagcgguca	cccaagcugu	cgacuucagc	6180
cuggacccca	ccuucacuau	aaccacacag	acugucccac	aagacgcugu	cucacgcagu	6240
cagcgccgcg	ggcgcacagg	uagaggaaga	cagggcacuu	auagguaugu	uuccacuggu	6300
gaacgagccu	caggaauguu	ugacagugua	gugcuuugug	agugcuacga	cgcaggggcu	6360
gcgugguacg	aucucacacc	agcggagacc	accgucaggc	uuagagcgua	uuucaacacg	6420
cccggccuac	ccguguguca	agaccaucuu	gaauuuuggg	aggcaguuuu	caccggccuc	6480
acacacauag	acgcccacuu	ccucucccaa	acaaagcaag	cgggggagaa	cuucgcguac	6540
cuaguagccu	accaagcuac	ggugugcgcc	agagccaagg	ccccuccccc	guccugggac	6600
gccaugugga	agugccuggc	ccgacucaag	ccuacgcuug	cgggccccac	accucuccug	6660
uaccguuugg	gcccuauuac	caaugagguc	acccucacac	acccugggac	gaaguacauc	6720
gccacaugca	ugcaagcuga	ccuugagguc	augaccagca	cguggguccu	agcuggagga	6780
guccuggcag	ccgucgccgc	auauugccug	gcgacuggau	gcguuuccau	caucggccgc	6840
uugcacguca	accagcgagu	cgucguugcg	ccggauaagg	agguccugua	ugaggcuuuu	6900
gaugagaugg	aggaaugcgc	cucuagggcg	gcucucaucg	aagaggggca	gcggauagcc	6960
gagauguuga	aguccaagau	ccaaggcuug	cugcagcagg	ccucuaagca	ggcccaggac	7020
auacaacccg	cuaugcaggc	uucauggccc	aaaguggaac	aauuuugggc	cagacacaug	7080
uggaacuuca	uuagcggcau	ccaauaccuc	gcaggauugu	caacacugcc	agggaacccc	7140
gcgguggcuu	ccaugauggc	auucagugcc	gcccucacca	guccguuguc	gaccaguacc	7200
accauccuuc	ucaacaucau	gggaggcugg	uuagcguccc	agaucgcacc	acccgcgggg	7260
gccaccggcu	uugucgucag	uggccuggug	ggggcugccg	ugggcagcau	aggccugggu	7320
aaggugcugg	uggacauccu	ggcaggauau	ggugcgggca	uuucgggggc	ccucgucgca	7380
uucaagauca	ugucuggcga	gaagcccucu	auggaagaug	ucaucaaucu	acugccuggg	7440
auccugucuc	cgggagcccu	gguggugggg	gucaucugcg	cggccauucu	gcgccgccac	7500
gugggaccgg	gggagggcgc	gguccaaugg	augaacaggc	uuauugccuu	ugcuuccaga	7560
ggaaaccacg	ucgccccuac	ucacuacgug	acggagucgg	augcgucgca	gcgugugacc	7620
caacuacuug	gcucucuuac	uauaaccagc	cuacucagaa	gacuccacaa	uuggauaacu	7680
gaggacugcc	ccaucccaug	cuccggaucc	uggcuccgcg	acguguggga	cuggguuugc	7740
accaucuuga	cagacuucaa	aaauuggcug	accucuaaau	uguuccccaa	gcugcccggc	7800

cuccccuuca	ucucuuguca	aaagggguac	aagggugugu	gggccggcac	uggcaucaug	7860
accacgcgcu	gcccuugcgg	cgccaacauc	ucuggcaaug	uccgccuggg	cucuaugagg	7920
aucacagggc	cuaaaaccug	caugaacacc	uggcagggga	ccuuuccuau	caauugcuac	7980
acggagggcc	agugcgcgcc	gaaacccccc	acgaacuaca	agaccgccau	cuggagggug	8040
gcggccucgg	aguacgcgga	ggugacgcag	caugggucgu	acuccuaugu	aacaggacug	8100
accacugaca	aucugaaaau	uccuugccaa	cuaccuucuc	cagaguuuuu	cuccugggug	8160
gacggugugc	agauccauag	guuugcaccc	acaccaaagc	cguuuuuccg	ggaugagguc	8220
ucguucugcg	uugggcuuaa	uuccuaugcu	gucggguccc	agcuucccug	ugaaccugag	8280
cccgacgcag	acguauugag	guccaugcua	acagauccgc	cccacaucac	ggcggagacu	8340
gcggcgcggc	gcuuggcacg	gggaucaccu	ccaucugagg	cgagcuccuc	agugagccag	8400
cuaucagcac	cgucgcugcg	ggccaccugc	accacccaca	gcaacaccua	ugacguggac	8460
auggucgaug	ccaaccugcu	cauggagggc	gguguggcuc	agacagagcc	ugaguccagg	8520
gugcccguuc	uggacuuucu	cgagccaaug	gccgaggaag	agagcgaccu	ugagcccuca	8580
auaccaucgg	agugcaugcu	ccccaggagc	ggguuuccac	gggccuuacc	ggcuugggca	8640
cggccugacu	acaacccgcc	gcucguggaa	ucguggagga	ggccagauua	ccaaccgccc	8700
accguugcug	guugugcucu	cccccccc	aagaaggccc	cgacgccucc	cccaaggaga	8760
cgccggacag	ugggucugag	cgagagcacc	auaucagaag	cccuccagca	acuggccauc	8820
aagaccuuug	gccagccccc	cucgagcggu	gaugcaggcu	cguccacggg	ggcgggcgcc	8880
gccgaauccg	gcgguccgac	guccccuggu	gagccggccc	ccucagagac	agguuccgcc	8940
uccucuaugc	cccccucga	gggggagccu	ggagauccgg	accuggaguc	ugaucaggua	9000
gagcuucaac	cucccccca	ggggggggg	guageueeeg	guucgggcuc	ggggucuugg	9060
ucuacuugcu	ccgaggagga	cgauaccacc	gugugcugcu	ccaugucaua	cuccuggacc	9120
ggggcucuaa	uaacucccug	uagccccgaa	gaggaaaagu	ugccaaucaa	cccuuugagu	9180
aacucgcugu	ugcgauacca	uaacaaggug	uacuguacaa	caucaaagag	cgccucacag	9240
agggcuaaaa	agguaacuuu	ugacaggacg	caagugcucg	acgcccauua	ugacucaguc	9300
uuaaaggaca	ucaagcuagc	ggcuuccaag	gucagcgcaa	ggcuccucac	cuuggaggag	9360
gcgugccagu	ugacuccacc	ccauucugca	agauccaagu	auggauucgg	ggccaaggag	9420
guccgcagcu	uguccgggag	ggccguuaac	cacaucaagu	ccguguggaa	ggaccuccug	9480
gaagacccac	aaacaccaau	ucccacaacc	aucauggcca	aaaaugaggu	guucugcgug	9540
		_	100			

gaccccgcca	agggggguaa	gaaaccagcu	cgccucaucg	uuuacccuga	ccucggcguc	9600
cgggucugcg	agaaaauggc	ccucuaugac	auuacacaaa	agcuuccuca	ggcgguaaug	9660
ggagcuuccu	auggcuucca	guacuccccu	gcccaacggg	uggaguaucu	cuugaaagca	9720
ugggcggaaa	agaaggaccc	cauggguuuu	ucguaugaua	cccgaugcuu	cgacucaacc	9780
gucacugaga	gagacaucag	gaccgaggag	uccauauacc	aggccugcuc	ccugcccgag	9840
gaggcccgca	cugccauaca	cucgcugacu	gagagacuuu	acguaggagg	gcccauguuc	9900
aacagcaagg	gucaaaccug	cgguuacaga	cguugccgcg	ccagcggggu	gcuaaccacu	9960
agcaugggua	acaccaucac	augcuaugug	aaagcccuag	cggccugcaa	ggcugcgggg	10020
auaguugcgc	ccacaaugcu	gguaugcggc	gaugaccuag	uagucaucuc	agaaagccag	10080
gggacugagg	aggacgagcg	gaaccugaga	gccuucacgg	aggccaugac	cagguacucu	10140
gccccuccug	gugauccccc	cagaccggaa	uaugaccugg	agcuaauaac	auccuguucc	10200
ucaaaugugu	cuguggcguu	gggcccgcgg	ggccgccgca	gauacuaccu	gaccagagac	10260
ccaaccacuc	cacucgcccg	ggcugccugg	gaaacaguua	gacacucccc	uaucaauuca	10320
uggcugggaa	acaucaucca	guaugcucca	accauauggg	uucgcauggu	ccuaaugaca	10380
cacuucuucu	ccauucucau	gguccaagac	acccuggacc	agaaccucaa	cuuugagaug	10440
uauggaucag	uauacuccgu	gaauccuuug	gaccuuccag	ccauaauuga	gagguuacac	10500
gggcuugacg	ccuuuucuau	gcacacauac	ucucaccacg	aacugacgcg	gguggcuuca	10560
gcccucagaa	aacuuggggc	gccaccccuc	agggugugga	agagucgggc	ucgcgcaguc	10620
agggcguccc	ucaucucccg	uggagggaaa	gcggccguuu	gcggccgaua	ucucuucaau	10680
ugggcgguga	agaccaagcu	caaacucacu	ccauugccgg	aggcgcgccu	acuggacuua	10740
uccaguuggu	ucaccgucgg	cgccggcggg	ggcgacauuu	uucacagcgu	gucgcgcgcc	10800
cgaccccgcu	cauuacucuu	cggccuacuc	cuacuuuucg	uagggguagg	ccucuuccua	10860
cuccccgcuc	gguagagcgg	cacacacuag	guacacucca	uagcuaacug	uuccuuuuuu	10920
uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuucuu	uuuuuuuuu	uucccucuuu	10980
cuucccuucu	caucuuauuc	uacuuucuuu	cuugguggcu	ccaucuuagc	ccuagucacg	11040
gcuagcugug	aaagguccgu	gagccgcaug	acugcagaga	gugccguaac	uggucucucu	11100
gcagaucaug	u					11111

- <210> 14
- <211> 11111
- <212> RNA
- <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: full-length He patitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone, wherein an amino acid motif GDD has been mutated into GND

<400> 14

accugecceu aauaggggeg acaeueegee augaaueaeu eeceugugag gaacuaeugu 60 cuucacgcag aaagcgccua gccauggcgu uaguaugagu gucguacagc cuccaggccc 120 ccccucccg ggagagccau aguggucugc ggaaccggug aguacaccgg aauugccggg 180 aagacugggu ccuuucuugg auaaacccac ucuaugcccg gccauuuggg c gugcccccg 240 caagacugcu agccgaguag cguuggguug cgaaaggccu ugugguacug c cugauaggg 300 cgcuugcgag ugccccggga ggucucguag accgugcacc augagcacaa auccuaaacc 360 ucaaagaaaa accaaaagaa acaccaaccg ucgcccaaug auugaacaag a uggauugca 420 cgcagguucu ccggccgcuu ggguggagag gcuauucggc uaugacuggg cacaacagac 480 aaucggcugc ucugaugccg ccguguuccg gcugucagcg caggggcgcc c gguucuuuu 540 ugucaagacc gaccuguccg gugcccugaa ugaacugcag gacgaggcag c gcggcuauc 600 guggcuggcc acgacgggcg uuccuugcgc agcugugcuc gacguuguca cugaagcggg 660 aagggacugg cugcuauugg gcgaagugcc ggggcaggau cuccugucau cucaccuugc 720 uccugeegag aaaguaueea ucauggeuga ugeaaugegg eggeugeaua e geuugauee 780 ggcuaccuge ceauucgace accaagegaa acauegeaue gagegageae guacueggau 840 ggaagccggu cuugucgauc aggaugaucu ggacgaagag caucaggggc ucgcgccagc 900 cgaacuguuc gccaggcuca aggcgcgcau gcccgacggc gaggaucucg ucgugaccca 960 uggcgaugcc ugcuugccga auaucauggu ggaaaauggc cgcuuuucug gauucaucga 1020 cuguggccgg cugggugugg cggaccgcua ucaggacaua gcguuggcua cccgugauau 1080

ugcugaagag	cuuggcggcg	aaugggcuga	ccgcuuccuc	gugcuuuacg	guaucgccgc	1140
ucccgauucg	cagcgcaucg	ccuucuaucg	ccuucuugac	gaguucuucu	gaguuuaaac	1200
ccucucccuc	ccccccccu	aacguuacug	gccgaagccg	cuuggaauaa	ggccggugug	1260
cguuugucua	uauguuauuu	uccaccauau	ugccgucuuu	uggcaaugug	agggcccgga	1320
aaccuggccc	ugucuucuug	acgagcauuc	cuaggggucu	uucccucuc	gccaaaggaa	1380
ugcaaggucu	guugaauguc	gugaaggaag	caguuccucu	ggaagcuucu	ugaagacaaa	1440
caacgucugu	agcgacccuu	ugcaggcagc	ggaacccccc	accuggcgac	aggugccucu	1500
gcggccaaaa	gccacgugua	uaagauacac	cugcaaaggc	ggcacaaccc	cagugccacg	1560
uugugaguug	gauaguugug	gaaagaguca	aauggcucuc	cucaagcgua	uucaacaagg	1620
ggcugaagga	ugcccagaag	guaccccauu	guaugggauc	ugaucugggg	ccucggugca	1680
caugcuuuac	auguguuuag	ucgagguuaa	aaaaacgucu	aggccccccg	aaccacgggg	1740
acgugguuuu	ccuuugaaaa	acacgaugau	accaugagca	caaauccuaa	accucaaaga	1800
aaaaccaaaa	gaaacaccaa	ccgucgccca	gaagacguua	aguucccggg	cggcggccag	1860
aucguuggcg	gaguauacuu	guugccgcgc	aggggccca	gguugggugu	gcgcacgaca	1920
aggaaaacuu	cggagcgguc	ccagccacgu	gggagacgcc	agcccauccc	caaagaucgg	1980
cgcuccacug	gcaaggccug	gggaaaacca	ggucgccccu	ggccccuaua	ugggaaugag	2040
ggacucggcu	gggcaggaug	gcuccugucc	ccccgaggcu	cucgccccuc	cuggggcccc	2100
acugaccccc	ggcauagguc	gcgcaacgug	gguaaaguca	ucgacacccu	aacguguggc	2160
uuugccgacc	ucauggggua	cauccccguc	guaggcgccc	cgcuuagugg	cgccgccaga	2220
gcugucgcgc	acggcgugag	aguccuggag	gacgggguua	auuaugcaac	agggaaccua	2280
cccgguuucc	ccuuuucuau	cuucuugcug	gcccuguugu	ccugcaucac	cguuccgguc	2340
ucugcugccc	aggugaagaa	uaccaguagc	agcuacaugg	ugaccaauga	cugcuccaau	2400
gacagcauca	cuuggcagcu	cgaggcugcg	guucuccacg	uccccgggug	cgucccgugc	2460
gagagagugg	ggaauacguc	acgguguugg	gugccagucu	cgccaaacau	ggcugugcgg	2520
cagcccggug	cccucacgca	gggucugcgg	acgcacaucg	auaugguugu	gauguccgcc	2580
accuucugcu	cugcucucua	cgugggggac	cucuguggcg	gggugaugcu	cgcggcccag	2640
guguucaucg	ucucgccgca	guaccacugg	uuugugcaag	aaugcaauug	cuccaucuac	2700
ccuggcacca	ucacuggaca	ccgcauggca	ugggacauga	ugaugaacug	gucgcccacg	2760
geeaceauga	1100110000119	cgngangcgc	guccccgagg	ucaucauaga	caucguuagc	2820

ggggcucacu	ggggcgucau	guucggcuug	gccuacuucu	cuaugcaggg	agcgugggcg	2880
aaggucauug	ucauccuucu	gcuggccgcu	gggguggacg	cgggcaccac	caccguugga	2940
ggcgcuguug	cacguuccac	caacgugauu	gccggcgugu	ucagccaugg	cccucagcag	3000
aacauucagc	ucauuaacac	caacggcagu	uggcacauca	accguacugc	cuugaauugc	3060
aaugacuccu	ugaacaccgg	cuuucucgcg	gccuuguucu	acaccaaccg	cuuuaacucg	3120
ucaggguguc	cagggcgccu	guccgccugc	cgcaacaucg	aggcuuuccg	gauagggugg	3180
ggcacccuac	aguacgagga	uaaugucacc	aauccagagg	auaugaggcc	guacugcugg	3240
cacuaccccc	caaagccgug	uggcguaguc	cccgcgaggu	cugugugugg	cccaguguac	3300
uguuucaccc	ccagcccggu	aguagugggc	acgaccgaca	gacguggagu	gcccaccuac	3360
acauggggag	agaaugagac	agaugucuuc	cuacugaaca	gcacccgacc	gccgcagggc	3420
ucaugguucg	gcugcacgug	gaugaacucc	acugguuuca	ccaagacuug	uggcgcgcca	3480
ccuugccgca	ccagagcuga	cuucaacgcc	agcacggacu	uguugugccc	uacggauugu	3540
uuuaggaagc	auccugaugc	cacuuauauu	aagugugguu	cugggcccug	gcucacacca	3600
aagugccugg	uccacuaccc	uuacagacuc	uggcauuacc	ccugcacagu	caauuuuacc	3660
aucuucaaga	uạagaaugua	uguagggggg	guugagcaca	ggcucacggc	cgcaugcaac	3720
uucacucgug	gggaucgcug	cgacuuggag	gacagggaca	ggagucagcu	gucuccucug	3780
uugcacucua	ccacggaaug	ggccauccug	cccugcaccu	acucagacuu	acccgcuuug	3840
ucaacugguc	uucuccaccu	ucaccagaac	aucguggacg	uacaauacau	guauggccuc	3900
ucaccugcua	ucacaaaaua	cgucguucga	ugggaguggg	ugguacucuu	auuccugcuc	3960
uuagcggacg	ccagagucug	cgccugcuug	uggaugcuca	ucuuguuggg	ccaggccgaa	4020
gcagcauugg	agaaguuggu	cgucuugcac	gcugcgagug	cggcuaacug	ccauggccuc	4080
cuauauuuug	ccaucuucuu	cguggcagcu	uggcacauca	ggggucgggu	gguccccuug	4140
accaccuauu	gccucacugg	ccuauggccc	uucugccuac	ugcucauggc	acugccccgg	4200
caggcuuaug	ccuaugacgc	accugugcac	ggacagauag	gcguggguuu	guugauauug	4260
aucacccucu	ucacacucac	cccgggguau	aagacccucc	ucggccagug	ucuguggugg	4320
uugugcuauc	uccugacccu	gggggaagcc	augauucagg	aguggguacc	acccaugcag	4380
gugcgcggcg	gccgcgaugg	caucgcgugg	gccgucacua	uauucugccc	ggguguggug	4440
uuugacauua	ccaaauggcu	uuuggcguug	cuugggccug	cuuaccucuu	aagggccgcu	4500
uugacacaug	ugccguacuu	cgucagagcu	cacgcucuga	uaaggguaug	cgcuuuggug	4560

aagcagcucg	cgggggguag	guauguucag	guggcgcuau	uggcccuugg	cagguggacu	4620
ggcaccuaca	ucuaugacca	ccucacaccu	augucggacu	gggccgcuag	cggccugcgc	4680
gacuuagcgg	ucgccgugga	acccaucauc	uucaguccga	uggagaagaa	ggucaucguc	4740
uggggagcgg	agacggcugc	auguggggac	auucuacaug	gacuucccgu	guccgcccga	4800
cucggccagg	agauccuccu	cggcccagcu	gauggcuaca	ccuccaaggg	guggaagcuc	4860
cuugcuccca	ucacugcuua	ugcccagcaa	acacgaggcc	uccugggcgc	cauaguggug	4920
aguaugacgg	ggcgugacag	gacagaacag	gccggggaag	uccaaauccu	guccacaguc	4980
ucucaguccu	uccucggaac	aaccaucucg	gggguuuugu	ggacuguuua	ccacggagcu	5040
ggcaacaaga	cucuagccgg	cuuacggggu	ccggucacgc	agauguacuc	gagugcugag	5100
ggggacuugg	uaggcuggcc	cagccccccu	gggaccaagu	cuuuggagcc	gugcaagugu	5160
ggagccgucg	accuauaucu	ggucacgcgg	aacgcugaug	ucaucccggc	ucggagacgc	5220
ggggacaagc	ggggagcauu	gcucuccccg	agacccauuu	cgaccuugaa	gggguccucg	5280
ggggggccgg	ugcucugccc	uaggggccac	gucguugggc	ucuuccgagc	agcugugugc	5340
ucucggggcg	uggccaaauc	caucgauuuc	auccccguug	agacacucga	cguuguuaca	5400
aggucuccca	cuuucaguga	caacagcacg	ccaccggcug	ugccccagac	cuaucagguc	5460
ggguacuugc	augcuccaac	uggcagugga	aagagcacca	aggucccugu	cgcguaugcc	5520
gcccaggggu	acaaaguacu	agugcuuaac	cccucgguag	cugccacccu	gggguuuggg	5580
gcguaccuau	ccaaggcaca	uggcaucaau	cccaacauua	ggacuggagu	caggaccgug	5640
augaccgggg	aggccaucac	guacuccaca	uauggcaaau	uucucgccga	ugggggcugc	5700
gcuagcggcg	ccuaugacau	caucauaugc	gaugaaugcc	acgcugugga	ugcuaccucc	5760
auucucggca	ucggaacggu	ccuugaucaa	gcagagacag	ccggggucag	acuaacugug	5820
cuggcuacgg	ccacaccccc	cgggucagug	acaacccccc	aucccgauau	agaagaggua	5880
ggccucgggc	gggaggguga	gauccccuuc	uaugggaggg	cgauuccccu	auccugcauc	5940
aagggaggga	gacaccugau	uuucugccac	ucaaagaaaa	agugugacga	gcucgcggcg	6000
gcccuucggg	gcaugggcuu	gaaugccgug	gcauacuaua	gaggguugga	cgucuccaua	6060
auaccagcuc	agggagaugu	gguggucguc	gccaccgacg	cccucaugac	gggguacacu	6120
ggagacuuug	acuccgugau	cgacugcaau	guagcgguca	cccaagcugu	cgacuucagc	6180
cuggacccca	ccuucacuau	aaccacacag	acugucccac	aagacgcugu	cucacgcagu	6240
cagcgccgcg	ggcgcacagg	uagaggaaga	cagggcacuu	auagguaugu	uuccacuggu	6300
		_	0.700			

gaacgagccu	caggaauguu	ugacagugua	gugcuuugug	agugcuacga	cgcaggggcu	6360
gcgugguacg	aucucacacc	agcggagacc	accgucagge	uuagagcgua	uuucaacacg	6420
cccggccuac	ccguguguca	agaccaucuu	gaauuuuggg	aggcaguuuu	caccggccuc	6480
acacacauag	acgcccacuu	ccucucccaa	acaaagcaag	cgggggagaa	cuucgcguac	6540
cuaguagecu	accaagcuac	ggugugcgcc	agagccaagg	cccucccc	guccugggac	6600
gccaugugga	agugccuggc	ccgacucaag	ccuacgcuug	cgggccccac	accucuccug	6660
uaccguuugg	gcccuauuac	caaugagguc	acccucacac	acccugggac	gaaguacauc	6720
gccacaugca	ugcaagcuga	ccuugagguc	augaccagca	cguggguccu	agcuggagga	6780
guccuggcag	ccgucgccgc	auauugccug	gcgacuggau	gcguuuccau	caucggccgc	6840
uugcacguca	accagcgagu	cgucguugcg	ccggauaagg	agguccugua	ugaggcuuuu	6900
gaugagaugg	aggaaugcgc	cucuagggcg	gcucucaucg	aagaggggca	gcggauagcc	6960
gagauguuga	aguccaagau	ccaaggcuug	cugcagcagg	ccucuaagca	ggcccaggac	7020
auacaacccg	cuaugcaggc	uucauggccc	aaaguggaac	aauuuugggc	cagacacaug	7080
uggaacuuca	uuagcggcau	ccaauaccuc	gcaggauugu	caacacugcc	agggaacccc	7140
gcgguggcuu	ccaugauggc	auucagugcc	gcccucacca	guccguuguc	gaccaguacc	7200
accauccuuc	ucaacaucau	gggaggcugg	uuagcguccc	agaucgcacc	acccgcgggg	7260
gccaccggcu	uugucgucag	uggccuggug	ggggcugccg	ugggcagcau	aggccugggu	7320
aaggugcugg	uggacauccu	ggcaggauau	ggugcgggca	uuucgggggc	ccucgucgca	7380
uucaagauca	ugucuggcga	gaagcccucu	auggaagaug	ucaucaaucu	acugccuggg	7440
auccugucuc	cgggagcccu	gguggugggg	gucaucugcg	cggccauucu	gcgccgccac	7500
gugggaccgg	gggagggcgc	gguccaaugg	augaacaggc	uuauugccuu	ugcuuccaga	7560
ggaaaccacg	ucgccccuac	ucacuacgug	acggagucgg	augcgucgca	gcgugugacc	7620
caacuacuug	gcucucuuac	uauaaccagc	cuacucagaa	gacuccacaa	uuggauaacu	7680
gaggacugcc	ccaucccaug	cuccggaucc	uggcuccgcg	acguguggga	cuggguuugc	7740
accaucuuga	cagacuucaa	aaauuggcug	accucuaaau	uguuccccaa	gcugcccggc	7800
cuccccuuca	ucucuuguca	aaagggguac	aagggugugu	gggccggcac	uggcaucaug	7860
accacgcgcu	gcccuugcgg	cgccaacauc	ucuggcaaug	uccgccuggg	cucuaugagg	7920
aucacagggc	cuaaaaccug	caugaacacc	uggcagggga	ccuuuccuau	caauugcuac	7980
acggagggcc	agugcgcgcc	gaaacccccc	acgaacuaca	agaccgccau	cuggagggug	8040

gcggccucgg	aguacgcgga	ggugacgcag	caugggucgu	acuccuaugu	aacaggacug	8100
accacugaca	aucugaaaau	uccuugccaa	cuaccuucuc	cagaguuuuu	cuccugggug	8160
gacggugugc	agauccauag	guuugcaccc	acaccaaagc	cguuuuuccg	ggaugagguc	8220
ucguucugcg	uugggcuuaa	uuccuaugcu	gucggguccc	agcuucccug	ugaaccugag	8280
cccgacgcag	acguauugag	guccaugcua	acagauccgc	cccacaucac	ggcggagacu	8340
gcggcgcggc	gcuuggcacg	gggaucaccu	ccaucugagg	cgagcuccuc	agugagccag	8400
cuaucagcac	cgucgcugcg	ggccaccugc	accacccaca	gcaacaccua	ugacguggac	8460
auggucgaug	ccaaccugcu	cauggagggc	gguguggcuc	agacagagcc	ugaguccagg	8520
gugcccguuc	uggacuuucu	cgagccaaug	gccgaggaag	agagcgaccu	ugagcccuca	8580
auaccaucgg	agugcaugcu	ccccaggagc	ggguuuccac	gggccuuacc	ggcuugggca	8640
cggccugacu	acaacccgcc	gcucguggaa	ucguggagga	ggccagauua	ccaaccgccc	8700
accguugcug	guugugcucu	cccccccc	aagaaggccc	cgacgccucc	cccaaggaga	8760
cgccggacag	ugggucugag	cgagagcacc	auaucagaag	cccuccagca	acuggccauc	8820
aagaccuuug	gccagccccc	cucgagcggu	gaugcaggcu	cguccacggg	ggcgggcgcc	8880
gccgaauccg	gcgguccgac	guccccuggu	gagccggccc	ccucagagac	agguuccgcc	8940
uccucuaugc	cccccucga	gggggagccu	ggagauccgg	accuggaguc	ugaucaggua	9000
gagcuucaac	cucccccca	ggggggggg	guagcucccg	guucgggcuc	ggggucuugg	9060
ucuacuugcu	ccgaggagga	cgauaccacc	gugugcugcu	ccaugucaua	cuccuggacc	9120
ggggcucuaa	uaacucccug	uagccccgaa	gaggaaaagu	ugccaaucaa	cccuuugagu	9180
aacucgcugu	ugcgauacca	uaacaaggug	uacuguacaa	caucaaagag	cgccucacag	9240
agggcuaaaa	agguaacuuu	ugacaggacg	caagugcucg	acgcccauua	ugacucaguc	9300
uuaaaggaca	ucaagcuagc	ggcuuccaag	gucagcgcaa	ggcuccucac	cuuggaggag	9360
gcgugccagu	ugacuccacc	ccauucugca	agauccaagu	auggauucgg	ggccaaggag	9420
guccgcagcu	uguccgggag	ggccguuaac	cacaucaagu	ccguguggaa	ggaccuccug	9480
gaagacccac	aaacaccaau	ucccacaacc	aucauggcca	aaaaugaggu	guucugcgug	9540
gaccccgcca	agggggguaa	gaaaccagcu	cgccucaucg	uuuacccuga	ccucggcguc	9600
cgggucugcg	agaaaauggc	ccucuaugac	auuacacaaa	agcuuccuca	ggcgguaaug	9660
ggagcuuccu	auggcuucca	guacuccccu	gcccaacggg	uggaguaucu	cuugaaagca	9720
ugggcggaaa	agaaggaccc	cauggguuuu	ucguaugaua	cccgaugcuu	cgacucaacc	9780
		~	0./00			

gucacugaga	gagacaucag	gaccgaggag	uccauauacc	aggccugcuc	ccugcccgag	9840
gaggcccgca	cugccauaca	cucgcugacu	gagagacuuu	acguaggagg	gcccauguuc	9900
aacagcaagg	gucaaaccug	cgguuacaga	cguugccgcg	ccagcggggu	gcuaaccacu	9960
agcaugggua	acaccaucac	augcuaugug	aaagcccuag	cggccugcaa	ggcugcgggg	10020
auaguugcgc	ccacaaugcu	gguaugcggc	aaugaccuag	uagucaucuc	agaaagccag	10080
gggacugagg	aggacgagcg	gaaccugaga	gccuucacgg	aggccaugac	cagguacucu	10140
gccccuccug	gugauccccc	cagaccggaa	uaugaccugg	agcuaauaac	auccuguucc	10200
ucaaaugugu	cuguggcguu	gggcccgcgg	ggccgccgca	gauacuaccu	gaccagagac	10260
ccaaccacuc	cacucgcccg	ggcugccugg	gaaacaguua	gacacucccc	uaucaauuca	10320
uggcugggaa	acaucaucca	guaugcucca	accauauggg	uucgcauggu	ccuaaugaca	10380
cacuucuucu	ccauucucau	gguccaagac	acccuggacc	agaaccucaa	cuuugagaug	10440
uauggaucag	uauacuccgu	gaauccuuug	gaccuuccag	ccauaauuga	gagguuacac	10500
gggcuugacg	ccuuuucuau	gcacacauac	ucucaccacg	aacugacgcg	gguggcuuca	10560
gcccucagaa	aacuuggggc	gccaccccuc	agggugugga	agagucgggc	ucgcgcaguc	10620
agggcguccc	ucaucucccg	uggagggaaa	gcggccguuu	gcggccgaua	ucucuucaau	10680
ugggcgguga	agaccaagcu	caaacucacu	ccauugccgg	aggcgcgccu	acuggacuua	10740
uccaguuggu	ucaccgucgg	cgccggcggg	ggcgacauuu	uucacagcgu	gucgcgcgcc	10800
cgaccccgcu	cauuacucuu	cggccuacuc	cuacuuuucg	uagggguagg	ccucuuccua	10860
cuçcegeue	gguagagcgg	cacacacuag	guacacucca	uagcuaacug	uuccuuuuuu	10920
uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuucuu	uuuuuuuuu	uucccucuuu	10980
cuucccuucu	caucuuauuc	uacuuucuuu	cuugguggcu	ccaucuuagc	ccuagucacg	11040
gcuagcugug	aaagguccgu	gagccgcaug	acugcagaga	gugccguaac	uggucucucu	11100
gcagaucaug	u					11111

<210> 15

<211> 9707

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA comprising full-length Hepatitis C virus genomic RNA derived from JFH-1 clone, wherein an amino acid motif GDD has been mutated into GND

<400> 15

gaauucuaau acgacucacu auagaccugc cccuaauagg ggcgacacuc cgccaugaau 60 cacuccecug ugaggaacua cugucuucac gcagaaagcg ccuagccaug gcguuaguau 120 gaguguegua cagecuecag gecececeu eeegggagag eeauaguggu eugeggaace 180 ggugaguaca сеggaauuge egggaagaeu gggueeuuue uuggauaaae eeacueuaug 240 cccggccauu ugggcgugcc cccgcaagac ugcuagccga guagcguugg guugcgaaag 300 gccuuguggu acugccugau agggcgcuug cgagugcccc gggaggucuc guagaccgug 360 caccaugage acaaauccua aaccucaaag aaaaaccaaa agaaacacca accgucgccc 420 agaagacguu aaguucccgg gcggcggcca gaucguuggc ggaguauacu uguugccgcg 480 caggggcccc agguugggug ugcgcacgac aaggaaaacu ucggagcggu cccagccacg 540 ugggagaege cageceauce ceaaagaueg gegeueeaeu ggeaaggeeu ggggaaaaee 600 agguegecee uggeeceuau augggaauga gggaeuegge ugggeaggau ggeueeugue 660 ccccgagge ucucgccccu ccuggggccc cacugacccc cggcauaggu cgcgcaacgu 720 ggguaaaguc aucgacaccc uaacgugugg cuuugccgac cucauggggu acauccccgu 780 cguaggcgcc ccgcuuagug gcgccgccag agcugucgcg cacggcguga gaguccugga 840 ggacgggguu aauuaugcaa cagggaaccu acccgguuuc cccuuuucua ucuucuugcu 900 ggcccuguug uccugcauca ccguuccggu cucugcugcc caggugaaga auaccaguag 960 cagcuacaug gugaccaaug acugcuccaa ugacagcauc acuuggcagc ucgaggcugc 1020 gguucuccac guccccgggu gcgucccgug cgagagagug gggaauacgu cacgguguug 1080 ggugccaguc ucgccaaaca uggcugugcg gcagcccggu gcccucacgc agggucugcg 1140 gacgcacauc gauaugguug ugauguccgc caccuucugc ucugcucucu acguggggga 1200 ccucugugge ggggugauge ucgcggecca gguguucauc gucucgccge aguaccacug 1260 guuugugcaa gaaugcaauu gcuccaucua cccuggcacc aucacuggac accgcauggc 1320

augggacaug	augaugaacu	ggucgcccac	ggccaccaug	auccuggcgu	acgugaugcg	1380
cguccccgag	gucaucauag	acaucguuag	cggggcucac	uggggcguca	uguucggcuu	1440
ggccuacuuc	ucuaugcagg	gagcgugggc	gaaggucauu	gucauccuuc	ugcuggccgc	1500
ugggguggac	gcgggcacca	ccaccguugg	aggcgcuguu	gcacguucca	ccaacgugau	1560
ugccggcgug	uucagccaug	gcccucagca	gaacauucag	cucauuaaca	ccaacggcag	1620
uuggcacauc	aaccguacug	ccuugaauug	caaugacucc	uugaacaccg	gcuuucucgc	1680
ggccuuguuc	uacaccaacc	gcuuuaacuc	gucagggugu	ccagggcgcc	uguccgccug	1740
ccgcaacauc	gaggcuuucc	ggauagggug	gggcacccua	caguacgagg	auaaugucac	1800
caauccagag	gauaugaggc	cguacugcug	gcacuacccc	ccaaagccgu	guggcguagu	1860
cccgcgagg	ucugugugug	gcccagugua	cuguuucacc	cccagcccgg	uaguaguggg	1920
cacgaccgac	agacguggag	ugcccaccua	cacaugggga	gagaaugaga	cagaugucuu	1980
ccuacugaac	agcacccgac	cgccgcaggg	cucaugguuc	ggcugcacgu	ggaugaacuc	2040
cacugguuuc	accaagacuu	guggcgcgcc	accuugccgc	accagageug	acuucaacgc	2100
cagcacggac	uuguugugcc	cuacggauug	uuuuaggaag	cauccugaug	ccacuuauau	2160
uaaguguggu	ucugggcccu	ggcucacacc	aaagugccug	guccacuacc	cuuacagacu	2220
cuggcauuac	cccugcacag	ucaauuuuac	caucuucaag	auaagaaugu	auguaggggg	2280
gguugagcac	aggcucacgg	ccgcaugcaa	cuucacucgu	ggggaucgcu	gcgacuugga	2340
ggacagggac	aggagucagc	ugucuccucu	guugcacucu	accacggaau	gggccauccu	2400
gcccugcacc	uacucagacu	uacccgcuuu	gucaacuggu	cuucuccacc	uucaccagaa	2460
caucguggac	guacaauaca	uguauggccu	cucaccugcu	aucacaaaau	acgucguucg	2520
augggagugg	gugguacucu	uauuccugcu	cuuagcggac	gccagagucu	gcgccugcuu	2580
guggaugcuc	aucuuguugg	gccaggccga	agcagcauug	gagaaguugg	ucgucuugca	2640
cgcugcgagu	gcggcuaacu	gccauggccu	ccuauauuuu	gccaucuucu	ucguggcagc	2700
uuggcacauc	aggggucggg	ugguccccuu	gaccaccuau	ugccucacug	gccuauggcc	2760
cuucugccua	cugcucaugg	cacugccccg	gcaggcuuau	gccuaugacg	caccugugca	2820
cggacagaua	ggcguggguu	uguugauauu	gaucacccuc	uucacacuca	ccccggggua	2880
uaagacccuc	cucggccagu	gucuguggug	guugugcuau	cuccugaccc	ugggggaagc	2940
caugauucag	gaguggguac	cacccaugca	ggugcgcggc	ggccgcgaug	gcaucgcgug	3000
ggccgucacu	auauucugcc	cggguguggu	guuugacauu	accaaauggc	uuuuggcguu	3060

gcuugggccu	gcuuaccucu	uaagggccgc	uuugacacau	gugccguacu	ucgucagagc	3120
ucacgcucug	auaaggguau	gcgcuuuggu	gaagcagcuc	gcggggggua	gguauguuca	3180
gguggcgcua	uuggcccuug	gcagguggac	uggcaccuac	aucuaugacc	accucacacc	3240
uaugucggac	ugggccgcua	gcggccugcg	cgacuuagcg	gucgccgugg	aacccaucau	3300
cuucaguccg	auggagaaga	aggucaucgu	cuggggagcg	gagacggcug	caugugggga	3360
cauucuacau	ggacuucccg	uguccgcccg	acucggccag	gagauccucc	ucggcccagc	3420
ugauggcuac	accuccaagg	gguggaagcu	ccuugcuccc	aucacugcuu	augcccagca	3480
aacacgaggc	cuccugggcg	ccauaguggu	gaguaugacg	gggcgugaca	ggacagaaca	3540
ggccggggaa	guccaaaucc	uguccacagu	cucucagucc	uuccucggaa	caaccaucuc	3600
ggggguuuug	uggacuguuu	accacggagc	uggcaacaag	acucuagccg	gcuuacgggg	3660
uccggucacg	cagauguacu	cgagugcuga	gggggacuug	guaggcuggc	ccagcccccc	3720
ugggaccaag	ucuuuggagc	cgugcaagug	uggagccguc	gaccuauauc	uggucacgcg	3780
gaacgcugau	gucaucccgg	cucggagacg	cggggacaag	cggggagcau	ugcucuccec	3840
gagacccauu	ucgaccuuga	agggguccuc	gggggggccg	gugcucugcc	cuaggggcca	3900
cgucguuggg	cucuuccgag	cagcugugug	cucucggggc	guggccaaau	ccaucgauuu	3960
cauccccguu	gagacacucg	acguuguuac	aaggucuccc	acuuucagug	acaacagcac	4020
gccaccggcu	gugccccaga	ccuaucaggu	cggguacuug	caugcuccaa	cuggcagugg	4080
aaagagcacc	aaggucccug	ucgcguaugc	cgcccagggg	uacaaaguac	uagugcuuaa	4140
ccccucggua	gcugccaccc	ugggguuugg	ggcguaccua	uccaaggcac	auggcaucaa	4200
ucccaacauu	aggacuggag	ucaggaccgu	gaugaccggg	gaggccauca	cguacuccac	4260
auauggcaaa	uuucucgccg	augggggcug	cgcuagcggc	gccuaugaca	ucaucauaug	4320
cgaugaaugc	cacgcugugg	augcuaccuc	cauucucggc	aucggaacgg	uccuugauca	4380
agcagagaca	gccgggguca	gacuaacugu	gcuggcuacg	gccacacccc	ccgggucagu	4440
gacaaccccc	caucccgaua	uagaagaggu	aggccucggg	cgggagggug	agauccccuu	4500
cuaugggagg	gcgauucccc	uauccugcau	caagggaggg	agacaccuga	uuuucugcca	4560
cucaaagaaa	aagugugacg	agcucgcggc	ggcccuucgg	ggcaugggcu	ugaaugccgu	4620
ggcauacuau	agaggguugg	acgucuccau	aauaccagcu	cagggagaug	ugguggucgu	4680
cgccaccgac	gcccucauga	cgggguacac	uggagacuuu	gacuccguga	ucgacugcaa	4740
uguagcgguc	acccaagcug	ucgacuucag	ccuggacccc	accuucacua	uaaccacaca	4800

gacuguccca	caagacgcug	ucucacgcag	ucagcgccgc	gggcgcacag	guagaggaag	4860
acagggcacu	uauagguaug	uuuccacugg	ugaacgagcc	ucaggaaugu	uugacagugu	4920
agugcuuugu	gagugcuacg	acgcaggggc	ugcgugguac	gaucucacac	cagcggagac	4980
caccgucagg	cuuagagcgu	auuucaacac	gcccggccua	cccguguguc	aagaccaucu	5040
ugaauuuugg	gaggcaguuu	ucaccggccu	cacacacaua	gacgcccacu	uccucuccca	5100
aacaaagcaa	gcgggggaga	acuucgcgua	ccuaguagcc	uaccaagcua	cggugugcgc	5160
cagagccaag	gccccucccc	cguccuggga	cgccaugugg	aagugccugg	cccgacucaa	5220
gccuacgcuu	gcgggcccca	caccucuccu	guaccguuug	ggcccuauua	ccaaugaggu	5280
cacccucaca	cacccuggga	cgaaguacau	cgccacaugc	augcaagcug	accuugaggu	5340
caugaccagc	acgugggucc	uagcuggagg	aguccuggca	gccgucgccg	cauauugccu	5400
ggcgacugga	ugcguuucca	ucaucggccg	cuugcacguc	aaccagcgag	ucgucguugc	5460
gccggauaag	gagguccugu	augaggcuuu	ugaugagaug	gaggaaugcg	ccucuagggc	5520
ggcucucauc	gaagaggggc	agcggauagc	cgagauguug	aaguccaaga	uccaaggcuu	5580
gcugcagcag	gccucuaagc	aggcccagga	cauacaaccc	gcuaugcagg	cuucauggcc	5640
caaaguggaa	caauuuuggg	ccagacacau	guggaacuuc	auuagcggca	uccaauaccu	5700
cgcaggauug	ucaacacugc	cagggaaccc	cgcgguggcu	uccaugaugg	cauucagugc	5760
cgcccucacc	aguccguugu	cgaccaguac	caccauccuu	cucaacauca	ugggaggcug	5820
guuagcgucc	cagaucgcac	cacccgcggg	ggccaccggc	uuugucguca	guggccuggu	5880
gggggcugcc	gugggcagca	uaggccuggg	uaaggugcug	guggacaucc	uggcaggaua	5940
uggugcgggc	auuucggggg	cccucgucgc	auucaagauc	augucuggcg	agaagcccuc	6000
uauggaagau	gucaucaauc	uacugccugg	gauccugucu	ccgggagccc	uggugguggg	6060
ggucaucugc	gcggccauuc	ugcgccgcca	cgugggaccg	ggggagggcg	cgguccaaug	6120
gaugaacagg	cuuauugccu	uugcuuccag	aggaaaccac	gucgccccua	cucacuacgu	6180
gacggagucg	gaugcgucgc	agcgugugac	ccaacuacuu	ggcucucuua	cuauaaccag	6240
ccuacucaga	agacuccaca	auuggauaac	ugaggacugc	cccaucccau	gcuccggauc	6300
cuggcuccgc	gacguguggg	acuggguuug	caccaucuug	acagacuuca	aaaauuggcu	6360
gaccucuaaa	uuguucccca	agcugcccgg	ccuccccuuc	aucucuuguc	aaaaggggua	6420
caagggugug	ugggccggca	cuggcaucau	gaccacgcgc	ugcccuugcg	gcgccaacau	6480
cucuggcaau	guccgccugg	gcucuaugag	gaucacaggg	ccuaaaaccu	gcaugaacac	6540

cuggcagggg	accuuuccua	ucaauugcua	cacggagggc	cagugcgcgc	cgaaaccccc	6600
cacgaacuac	aagaccgcca	ucuggagggu	ggcggccucg	gaguacgcgg	aggugacgca	6660
gcaugggucg	uacuccuaug	uaacaggacu	gaccacugac	aaucugaaaa	uuccuugcca	6720
acuaccuucu	ccagaguuuu	ucuccugggu	ggacggugug	cagauccaua	gguuugcacc	6780
cacaccaaag	ccguuuuucc	gggaugaggu	cucguucugc	guugggcuua	auuccuaugc	6840
ugucgggucc	cagcuucccu	gugaaccuga	gcccgacgca	gacguauuga	gguccaugcu	6900
aacagauccg	ccccacauca	cggcggagac	ugcggcgcgg	cgcuuggcac	ggggaucacc	6960
uccaucugag	gcgagcuccu	cagugagcca	gcuaucagca	ccgucgcugc	gggccaccug	7020
caccacccac	agcaacaccu	augacgugga	cauggucgau	gccaaccugc	ucauggaggg	7080
cgguguggcu	cagacagagc	cugaguccag	ggugcccguu	cuggacuuuc	ucgagccaau	7140
ggccgaggaa	gagagcgacc	uugagcccuc	aauaccaucg	gagugcaugc	uccccaggag	7200
cggguuucca	cgggccuuac	cggcuugggc	acggccugac	uacaacccgc	cgcucgugga	7260
aucguggagg	aggccagauu	accaaccgcc	caccguugcu	gguugugcuc	uccccccc	7320
caagaaggcc	ccgacgccuc	ccccaaggag	acgccggaca	gugggucuga	gcgagagcac	7380
cauaucagaa	gcccuccagc	aacuggccau	caagaccuuu	ggccagcccc	ccucgagcgg	7440
ugaugcaggc	ucguccacgg	gggcgggcgc	cgccgaaucc	ggcgguccga	cguccccugg	7500
ugagccggcc	cccucagaga	cagguuccgc	cuccucuaug	ccccccucg	agggggagcc	7560
uggagauccg	gaccuggagu	cugaucaggu	agagcuucaa	ccucccccc	agggggggg	7620
gguagcuccc	gguucgggcu	cggggucuug	gucuacuugc	uccgaggagg	acgauaccac	7680
cgugugcugc	uccaugucau	acuccuggac	cggggcucua	auaacucccu	guageceega	7740
agaggaaaag	uugccaauca	acccuuugag	uaacucgcug	uugcgauacc	auaacaaggu	7800
guacuguaca	acaucaaaga	gcgccucaca	gagggcuaaa	aagguaacuu	uugacaggac	7860
gcaagugcuc	gacgcccauu	augacucagu	cuuaaaggac	aucaagcuag	cggcuuccaa	7920
ggucagcgca	aggcuccuca	ccuuggagga	ggcgugccag	uugacuccac	cccauucugc	7980
aagauccaag	uauggauucg	gggccaagga	gguccgcagc	uuguccggga	gggccguuaa	8040
ccacaucaag	uccgugugga	aggaccuccu	ggaagaccca	caaacaccaa	uucccacaac	8100
caucauggee	aaaaaugagg	uguucugcgu	ggaccccgcc	aaggggggua	agaaaccagc	8160
ucgccucauc	guuuacccug	accucggcgu	ccgggucugc	gagaaaaugg	cccucuauga	8220
cauuacacaa	aagcuuccuc	aggcgguaau	gggagcuucc	uauggcuucc	aguacucccc	8280
		_	< 100			

ugcccaacgg	guggaguauc	ucuugaaagc	augggcggaa	aagaaggacc	ccauggguuu	8340
uucguaugau	acccgaugeu	ucgacucaac	cgucacugag	agagacauca	ggaccgagga	8400
guccauauac	caggccugcu	cccugcccga	ggaggcccgc	acugccauac	acucgcugac	8460
ugagagacuu	uacguaggag	ggcccauguu	caacagcaag	ggucaaaccu	gcgguuacag	8520
acguugccgc	gccagcgggg	ugcuaaccac	uagcaugggu	aacaccauca	caugcuaugu	8580
gaaagcccua	gcggccugca	aggcugcggg	gauaguugcg	cccacaaugc	ugguaugcgg	8640
caaugaccua	guagucaucu	cagaaagcca	ggggacugag	gaggacgagc	ggaaccugag	8700
agccuucacg	gaggccauga	ccagguacuc	ugccccuccu	ggugaucccc	ccagaccgga	8760
auaugaccug	gagcuaauaa	cauccuguuc	cucaaaugug	ucuguggcgu	ugggcccgcg	8820
gggccgccgc	agauacuacc	ugaccagaga	cccaaccacu	ccacucgccc	gggcugccug	8880
ggaaacaguu	agacacuccc	cuaucaauuc	auggcuggga	aacaucaucc	aguaugcucc	8940
aaccauaugg	guucgcaugg	uccuaaugac	acacuucuuc	uccauucuca	ugguccaaga	9000
cacccuggac	cagaaccuca	acuuugagau	guauggauca	guauacuccg	ugaauccuuu	9060
ggaccuucca	gccauaauug	agagguuaca	cgggcuugac	gccuuuucua	ugcacacaua	9120
cucucaccac	gaacugacgc	ggguggcuuc	agcccucaga	aaacuugggg	cgccaccccu	9180
cagggugugg	aagagucggg	cucgcgcagu	cagggcgucc	cucaucuccc	guggagggaa	9240
agcggccguu	ugcggccgau	aucucuucaa	uugggcggug	aagaccaagc	ucaaacucac	9300
uccauugccg	gaggcgcgcc	uacuggacuu	auccaguugg	uucaccgucg	gcgccggcgg	9360
gggcgacauu	uuucacagcg	ugucgcgcgc	ccgaccccgc	ucauuacucu	ucggccuacu	9420
ccuacuuuuc	guagggguag	gccucuuccu	acuccccgcu	cgguagagcg	gcacacacua	9480
gguacacucc	auagcuaacu	guuccuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	9540
uuuuuuucu	uuuuuuuuu	uuucccucuu	ucuucccuuc	ucaucuuauu	cuacuuucuu	9600
ucuugguggc	uccaucuuag	cccuagucac	ggcuagcugu	gaaagguccg	ugagccgcau	9660
gacugcagag	agugccguaa	cuggucucuc	ugcagaucau	gucuaga		9707

<210> 16

<211> 17

<212> DNA

<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Description of Artificial Sequence:primer	
<400>	16	
cgggag	gagec atagtgg	17
<210>	17	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Description of Artificial Sequence:primer	
<400>	17	
agtaco	cacaa ggcctttcg	19
<210>	18	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
/000N		
<220>		
<223>	Description of Artificial Sequence:primer	

PCT/JP2005/003232

WO 2005/080575

WO 2005/080575 PCT/JP2005/003232 <400> 18 21ctgcggaacc ggtgagtaca c <210> 19 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> $\langle 223 \rangle$ Description of Artificial Sequence:primer <400> 19 20 aacaagatgg attgcacgca <210> 20 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Description of Artificial Sequence:primer

<400> 20

20 cgtcaagaag gcgatagaag

<210> 21

- <211> 11969
- <212> RNA
- <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA derived from the expression vector rFGR-JFH1/Luc

<400> 21

accugecceu aauaggggeg acacueegee augaaucaeu eeccugugag gaacuacugu 60 cuucacgeag aaagegeeua gecauggegu uaguaugagu gueguacage cuccaggeee 120 cccccucccg ggagagccau aguggucugc ggaaccggug aguacaccgg aauugccggg 180 aagacugggu ccuuucuugg auaaacccac ucuaugcccg gccauuuggg cgugcccccg 240 caagacugcu agccgaguag cguuggguug cgaaaggccu ugugguacug ccugauaggg 300 cgcuugcgag ugccccggga ggucucguag accgugcacc augagcacaa auccuaaacc 360 ucaaagaaaa accaaaagaa acaccaaccg acgcguaaug gaagacgcca aaaacauaaa 420 gaaaggeeeg gegeeauueu auceueugga ggauggaace geuggagage aacugeauaa 480 ggcuaugaag agauacgeee ugguuccugg aacaauugeu uuuacagaug cacauaucga 540 ggugaacauc acguacgcgg aauacuucga aauguccguu cgguuggcag aagcuaugaa 600 acgauauggg cugaauacaa aucacagaau cgucguaugc agugaaaacu cucuucaauu 660 cuuuaugeeg guguugggeg eguuauuuau eggaguugea guugegeeeg egaaegaeau 720 uuauaaugaa egugaauuge ucaacaguau gaacauuueg cagecuaceg uaguguuugu 780 uuccaaaaag ggguugcaaa aaauuuugaa cgugcaaaaa aaauuaccaa uaauccagaa 840 aauuauuauc auggauucua aaacggauua ccagggauuu cagucgaugu acacguucgu 900 cacaucucau cuaccucceg guuuuaauga auacgauuuu guaccagagu ccuuugaucg 960 ugacaaaaca auugcacuga uaaugaacuc cucuggaucu acuggguuac cuaagggugu 1020 ggcccuuccg cauagaacug ccugcgucag auucucgcau gccagagauc cuauuuuugg 1080 сааисаааис аииссддаиа сидсдаииии аадидиидии ссаииссаис асддиииидд 1140 aauguuuacu acacucggau auuugauaug uggauuucga gucgucuuaa uguauagauu 1200

ugaagaagag	cuguuuuuac	gaucccuuca	ggauuacaaa	auucaaagug	cguugcuagu	1260
accaacccua	uuuucauucu	ucgccaaaag	cacucugauu	gacaaauacg	auuuaucuaa	1320
uuuacacgaa	auugcuucug	ggggcgcacc	ucuuucgaaa	gaagucgggg	aagcgguugc	1380
aaaacgcuuc	caucuuccag	ggauacgaca	aggauauggg	cucacugaga	cuacaucagc	1440
uauucugauu	acacccgagg	gggaugauaa	accgggcgcg	gucgguaaag	uuguuccauu	1500
uuuugaagcg	aagguugugg	aucuggauac	cgggaaaaacg	cugggcguua	aucagagagg	1560
cgaauuaugu	gucagaggac	cuaugauuau	guccgguuau	guaaacaauc	cggaagcgac	1620
caacgccuug	auugacaagg	auggauggcu	acauucugga	gacauagcuu	acugggacga	1680
agacgaacac	uucuucauag	uugaccgcuu	gaagucuuua	auuaaauaca	aaggauauca	1740
gguggccccc	gcugaauugg	aaucgauauu	guuacaacac	cccaacaucu	ucgacgcggg	1800
cguggcaggu	cuucccgacg	augacgccgg	ugaacuuccc	gccgccguug	uuguuuugga	1860
gcacggaaag	acgaugacgg	aaaaagagau	cguggauuac	gucgccaguc	aaguaacaac	1920
cgcgaaaaag	uugcgcggag	gaguuguguu	uguggacgaa	guaccgaaag	gucuuaccgg	1980
aaaacucgac	gcaagaaaaa	ucagagagau	ccucauaaag	gccaagaagg	gcggaaaguc	2040
caaauuguaa	guuuaaaccc	ucucccuccc	ccccccuaa	cguuacuggc	cgaagccgcu	2100
uggaauaagg	ccggugugcg	uuugucuaua	uguuauuuuc	caccauauug	ccgucuuuug	2160
gcaaugugag	ggcccggaaa	ccuggcccug	ucuucuugac	gagcauuccu	aggggucuuu	2220
ccccucucgc	caaaggaaug	caaggucugu	ugaaugucgu	gaaggaagca	guuccucugg	2280
aagcuucuug	aagacaaaca	acgucuguag	cgacccuuug	caggcagcgg	aaccccccac	2340
cuggcgacag	gugccucugc	ggccaaaagc	cacguguaua	agauacaccu	gcaaaggcgg	2400
cacaacccca	gugccacguu	gugaguugga	uaguugugga	aagagucaaa	uggcucuccu	2460
caagcguauu	caacaagggg	cugaaggaug	cccagaaggu	accccauugu	augggaucug	2520
aucuggggcc	ucggugcaca	ugcuuuacau	guguuuaguc	gagguuaaaa	aaacgucuag	2580
gcccccgaa	ccacggggac	gugguuuucc	uuugaaaaac	acgaugauac	caugagcaca	2640
aauccuaaac	cucaaagaaa	aaccaaaaga	aacaccaacc	gucgcccaga	agacguuaag	2700
uucccgggcg	gcggccagau	cguuggcgga	guauacuugu	ugccgcgcag	gggccccagg	2760
uugggugugc	gcacgacaag	gaaaacuucg	gagcgguccc	agccacgugg	gagacgccag	2820
cccaucccca	aagaucggcg	cuccacuggc	aaggccuggg	gaaaaccagg	ucgccccugg	2880
ccccuauaug	ggaaugaggg	acucggcugg	gcaggauggc	uccugucccc	ccgaggeueu	2940

cgccccuccu	ggggccccac	ugacccccgg	cauaggucgc	gcaacguggg	uaaagucauc	3000
gacacccuaa	cguguggcuu	ugccgaccuc	augggguaca	uccccgucgu	aggcgccccg	3060
cuuaguggcg	ccgccagagc	ugucgcgcac	ggcgugagag	uccuggagga	cgggguuaau	3120
uaugcaacag	ggaaccuacc	cgguuucccc	uuuucuaucu	ucuugcuggc	ccuguugucc	3180
ugcaucaccg	uuccggucuc	ugcugcccag	gugaagaaua	ccaguagcag	cuacauggug	3240
accaaugacu	gcuccaauga	cagcaucacu	uggcagcucg	aggcugcggu	ucuccacguc	3300
cccgggugcg	ucccgugcga	gagagugggg	aauacgucac	gguguugggu	gccagucucg	3360
ccaaacaugg	cugugcggca	gcccggugcc	cucacgcagg	gucugcggac	gcacaucgau	3420
augguuguga	uguccgccac	cuucugcucu	gcucucuacg	ugggggaccu	cuguggcggg	3480
gugaugcucg	cggcccaggu	guucaucguc	ucgccgcagu	accacugguu	ugugcaagaa	3540
ugcaauugcu	ccaucuaccc	uggcaccauc	acuggacacc	gcauggcaug	ggacaugaug	3600
augaacuggu	cgcccacggc	caccaugauc	cuggcguacg	ugaugcgcgu	ccccgagguc	3660
aucauagaca	ucguuagcgg	ggcucacugg	ggcgucaugu	ucggcuuggc	cuacuucucu	3720
augcagggag	cgugggcgaa	ggucauuguc	auccuucugc	uggccgcugg	gguggacgcg	3780
ggcaccacca	ccguuggagg	cgcuguugca	cguuccacca	acgugauugc	cggcguguuc	3840
agccauggcc	cucagcagaa	cauucagcuc	auuaacacca	acggcaguug	gcacaucaac	3900
cguacugccu	ugaauugcaa	ugacuccuug	aacaccggcu	uucucgcggc	cuuguucuac	3960
accaaccgcu	uuaacucguc	agggugucca	gggcgccugu	ccgccugccg	caacaucgag	4020
gcuuuccgga	uagggugggg	cacccuacag	uacgaggaua	augucaccaa	uccagaggau	4080
augaggccgu	acugcuggca	cuacccccca	aagccgugug	gcguaguccc	cgcgaggucu	4140
guguguggcc	caguguacug	uuucaccccc	agcccgguag	uagugggcac	gaccgacaga	4200
cguggagugc	ccaccuacac	auggggagag	aaugagacag	augucuuccu	acugaacagc	4260
acccgaccgc	cgcagggcuc	augguucggc	ugcacgugga	ugaacuccac	ugguuucacc	4320
aagacuugug	gcgcgccacc	uugccgcacc	agagcugacu	ucaacgccag	cacggacuug	4380
uugugcccua	cggauuguuu	uaggaagcau	ccugaugcca	cuuauauuaa	gugugguucu	4440
gggcccuggc	ucacaccaaa	gugccugguc	cacuacccuu	acagacucug	gcauuacccc	4500
ugcacaguca	auuuuaccau	cuucaagaua	agaauguaug	uagggggggu	ugagcacagg	4560
cucacggccg	caugcaacuu	cacucguggg	gaucgcugcg	acuuggagga	cagggacagg	4620
agucagcugu	cuccucuguu	gcacucuacc	acggaauggg	ccauccugcc	cugcaccuac	4680

uggguaccac ccaugcaggu gcgcggcgc cgcgauggca ucgcguggc cgucacuaua 52 auucugcccgg gugugguguu ugacauuacc aaauggcuuu uggcguugcu ugggccugcu 53 uaccucuuaa gggccgcuuu gacacaugug ccguacuucg ucagagcuca cgcucugaua 54 aggguaugcg cuuuggugaa gcagcucgcg ggggguaggu auguucaggu ggcgcuauug 54 gcccuuggca gguggacugg caccuacauc uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55 gccgcuagcg gccugcgga cuuagcgguc gccguggaac ccaucaucuu caguccgaug 55 gagaagaaga ucaucgucug gggagcggag acggcugcau guggggacau ucuacaugga 56 cuucccgugu ccgcccgacu cggccaggag auccuccucg gcccagcuga uggcuacacc 57 uccaaggggu ggaagcuccu ugcucccauc acugcuuaug cccagcaaac acgaggccuc 57 uccaaggggu ggaagcuccu ugcuccauc acugcuuaug cccagcaaac acgaggccuc 57 uccaaggggu ggaagcuccu ugcuccauc acugcuuaug cccagcaaac acgaggccuc 57 uccaaggggu ggaagcuccu ugcuccauc acugcuuaug cccagcaaac acgaggccuc 57 uccaaggggu ggaagcuccu ugcuccaac acugcucauc acugcucaac 57 uccaaggggu ggaagcucau uccaaggagu ggaagcucau uccaaggag acgacau uccaaggag acgacau uccaaggaga acgacaac acgagagaa acgacaac acaacaacaac acgagagaacaa acgagaacaacaacaacaacaacaacaacaacaacaacaa								
guacucunan uccugcucun agegaacge agaucugeg cuuguugug gaugucuane 48 uuguugggee aggeegaage ageauuggag aaguuggueg ucuugeaege ugegaggueg 49 aguugggugg uccecucuu auauuuugee aucuucuucu uggeageuuu geaaauugga 49 aguuggguggu uccecuugae caccuauuge cucacuggee uauuggeecuu cugugeaege gacauuaugee 19 aaguuggguuuu ugauauugau cacccucuuu caacucacee cagggaagaaa gacauuggga 29 aaguuggguuu ugaaauuaee aaauggeuuu uggggugguu gacauuauee cagaacuuggaa cagauagga 39 aaggguauaga gacgeeguuu ugaaauuaee aaauggeuuu uggggugguu gacauuauee aaauggeuuu uggggugguu gacauuauee aaauggeuuu uggggugguu gacauuauee aaauggeuuu uggggugguu gacauuauee aaauggeuuu ugggguuggu ugaaauuaee 29 aggggaagaa agguuggugu ugaaauuaee 29 agggguagau uguggugguu gacaauugu cagaacuugu ugggguuguu agacaauguu agaacauguu uugggguuguu agacaauguu cagaacuuuu uggeguugeu uggggeeuuuu gacaauaugu cagaacuuuu uggeguugeu uggggeeuuuu 39 aagggaauagee 29 auuuggugaa gacacauguu cagaacuuuu uuggaguuguu ugugggaacuug 39 aagggaaaaga aaggaaaaga aaggaaaaga aaggaaaaga aaggaaaagaa aaggaaaaga aaggaaaagaa aaggaaagaag	u	cagacuuac	ccgcuuuguc	aacuggucuu	cuccaccuuc	accagaacau	cguggacgua	4740
uuguugggcc aggccgaagc agcauuggag aaguuggucg ucuugcacgc ugcgagucg 49 gcuaacuugcc auggccuccu auauuuugcc aucuucuucg uggcagcuug gcaacacagg 49 ggucggguugg uccccuugac caccuauugc cucaauggca cuguggguuugu ugauauugau cacccuucuuc cugaccaccu gggggauugu ugauauugau cacccuucuuc cugaccaccu cuguggaggaacaa caaugggaga gggggagguu ugacaauaacc aagagggagga cagauaagga 52 ggggaaacaa caaugaggag gggggaacaa caaugaggag cagaaaggag cagaggagaacaa cagagggagaacaa cagagggagaacaa gaggggaacaa gaggggagaacaa gaggggagaacaa gaggggagaacaa gaggggagaacaa gaggggaacaa gaggggaacaaaaaaaa	С	aauacaugu	auggccucuc	accugcuauc	acaaaauacg	ucguucgaug	ggagugggug	4800
geuagungge uccecungae caccuaunge uuagacgae uuaggeuuu euggeuuuuag 50 cucaunggea uguggguguu ugauaunga caccucuu acaunggea uugugguguu ugauaunga caccucuu acaunggea uugugguguu ugauaunga caccucuu acaunggea uuggguacaa uguggugguu ugacaunaaa aanugguuu ugacaunaaa aanugguuu ugacaunaaaa aanugguuu ugacaunaaaaa uuagacgaa uuguggugguu ugacaunaaaaa uuagacgaa uugagguacaa aanugaguuu ugacaunaaaaa uugaanaaaaa uuagacgaa uugagguaaaaaaaaaaaaaaaaa	g۱	uacucuuau	uccugcucuu	agcggacgcc	agagucugcg	ccugcuugug	gaugcucauc	4860
egucgeguugucccuugaccaccuauugcuuugacgacuuugacgaccugauugacgaccugauugacgacacacacacacacacacacacacacacac	uı	uguugggcc	aggccgaagc	agcauuggag	aaguuggucg	ucuugcacgc	ugcgagugcg	4920
cucauagcac ugococggea ggcuuaugco uaugacgac cugugcacgg acagauaggo 51. guggguuugu ugauauugau caccucuuu acacucacce cgggguauaa gacccuccuc 51. ggccaguguc uguggugguu gugcuaucuc cugacccugg gggaagccau gauucaggag 52. uggguaccac ccaugcaggu ggccggggc cgcgauggca ucgcgugggc cgucacuaua 52. uucugcccgg gugugguguu ugacauuacc aaauggcuuu uggcguugcu ugggccugcu 53. uaccucuuua gggccgcuuu gacacaugu ccguacuucg ucagagcuc cgcuuuggugaa gcagcucgg gggggaaggu auguucaggu ggcggaacga caccuacauc uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55. gccgcuagga guguggugaa gcagcucgg gggggaaggu auguucaggu ggcggacugg caccuaacac uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55. gagaagaagag ucaucgucug gggagggga acggggaac cacuacauc uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55. gagaagaagag ucaucgucug gggagggga acgguggaac cacuacaucu uaugaccaca ucacaccuau gucggacugg 55. gagaagaagag ucaucgucug gggaggggga acgguggaac cacuacaucu uaugaccaca ucacaccuau uucacaugga 56. cuucccagugu ccgcccgacu ggggagggga acgguggaa acggcugaa acggggaacau ucuacaugga 56. cuuccaaggggu ggaagcuccu ugcuccaauc acugcuuuug cccagcaaaa aggaggcuc 57. cugggggggac uaguggggga uaugacgggg ggugacaagga cacaaacaga cagaacaagg gguuuugug 58. acaauccugu cacaaguccu ucaguccauc cucggaacaa caaucucgg gguuuugug 58. acaauccugu cacaagucuu ucaguccauc cucggaacaa caaucucgg gguuuugug 58. acaauccuga gugcugaggg gaacaaagacu cuagccggau uacggggac ggacaagaca gguuuugug 58. acaauccaga ggggaacggg gaacaagaca caaucucgg gguuuugug 58. acaauccaga gagaccagg gaacaagaca cuauaucugg gaccacagac gguuuugug 58. acaauccaga gagaccagg gaacaagaca caauccagggg gacaagacag gaccaagaca caauccagggg gacaagacag gagacacaa caauccaggg gaccaagaca caauccagga gaccaagaca caauccaga gguuugugug 58. acaauccaga caauccaga gaccacaga caauccaga gguuugugug 58. acaauccaga gagaccaga caauccagaga gaccacaagaca caauccagaga gaccacagaa caauccagaga gaccacaga caauccagaga gaccacaagacaga caacaagaca caauccagaga gaccacagaa caacaagaca	g	cuaacugcc	auggccuccu	auauuuugcc	aucuucuucg	uggcagcuug	gcacaucagg	4980
guggguuugu ugauauugau cacceucuuc acacucacce cgggguauaa gacceuccue 51.0 ggccaguguu uguggugguu gugcuaucuu cugacccugg gggaagccau gauucaggag 52.0 ugugguaccac ccaugcaggu gegegegege cgcgauggca ucgggugguc ugggguuu ugacauuacc aaauggcuuu uggcguugcu ugggccugcu 53.0 uaccucuuuaa gggccgcuuu gacacaugug ccguacuuu uggcguugcu ugggccugcu 54.0 agggguaugca guuuggugaa gcagcucgcg gggggaaggu auguucaggu ggccguauuug 54.0 gcccuuggca ggugggguaa gcacuacacc uauaaccacc ucacaccuau gucggacugg 55.0 gccgcuagga gaaggacugg cacuaacaccu uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55.0 gccgcuagga gaaggacugg ggggggaagga acgguggaac cauacaucu uaugacagag 55.0 gagaagaagag ucaucgucug gggagggga acgguggaac cauacaucuu caguccgaug 55.0 gagaagaagag ucaucgucug gggagggga acgguggaac cauacaucuu caguccgaug 55.0 gagaagaagag ucaucgucug gggagggga acgguggaac cauacaucuu uguccgaug 55.0 gagaagaagag ucaucgucuu ggggaggga acgguggaa acgguggaacau ucuacaaugga 56.0 cuuccaaggggu ggaagcucu ugcuccaaca acgggguauga caagaagag gaagacaccu ugcuccaaca acggggaacau ucuacaaggagga gaagacaccu ugcuccaaca acgagggacaa acggaggagaaauccugaauccaagagagagagaaauccaa acgagggaaaauccaagacaaauccaagacagaaauccaagacagaaaaagacagaaaaaagacagaaaaagacagaaaaaa	g	gucgggugg	uccccuugac	caccuauugc	cucacuggcc	uauggcccuu	cugccuacug	5040
ggccaguguc uguggugguu gugcuaucuc cugacccug gggaagccau gauucaggag 52. uggguaccac ccaugcaggu gegegegege cgeaauggca ucgcgugge cgucacuaua 52. uucugccegg gugugguuu ugacauuacc aaauggcuuu uggeguugcu ugggecuguu 53. uaccucuuaa gggccgcuuu gacacaugug ccguacuucg ucagagcuca cgucuugaua 54. aggguaugca cuuuggugaa gcagcucgcg ggggguaggu auguucaggu ggcgcuauug 54. gcccuuggca gguggacug caccuacauc uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55. gcagcuagcg gccugcgga cuuagcggu ggcgggaa acggcuggaa ccaucaucuu caguccgaug 56. cuucccgugu ccgccgacu cggccaggaa acggcugcau guggggacau ucuacauga 56. cuuccaggggu ggaagcuccu ugcuccauc acugcuuaug cccagcaaca acgaggccuc 57. uccaaggggu ggaagcuccu ugcuccauc acugcuuaug cccagcaaca acgaggccuc 57. uccaaggggu ggaagcuccu ucaguccuuc cucggaacaa ccaucacgg gguuuugug 58. acaauccugu ccacagucuc ucaguccuuc cucggaacaa ccaucucgg gguuuugug 58. acuguuuacc acggagcugg caacaagacu cuagccgcu uacggggucc ggucacgca 59. auguacucga gugcugagg gaacauuggua ggcuggaca cuauaucugg ucacgcaga 59. auguacucga gugcugagg ggacauuggua ggcuggaca cuauaucugg ucacgcaga 60. auccaggccu ggaagcggg ggacaagcgg ggagcauugc ucuccccaga acccauuucg 60. auccagacca ggagacggg ggacaagcgg ggagcauugc ucuccccaga acccauuucg 61. accuugaagg gguccucggg ggacaagcgg ggagcauucc ucugauucau cccguuaggac 61. accuugaagg guucucgga uuguuacaa gucucccau uucagugaca acagaccgc accguugga 62. acacucgaca uuguuacaa gucucccau uucagugaca acagaccgc accgcuugga 62. acacucgaca uuguuacaa gucucccau uucagugaca acagaccgc accgcuugga 62. acacucgacca uuguuacaa gucucccau uucagugaca acagaccgc accgcuugga 62. acacucgacca uuguuacaa gucucccau uucagugaca acagaccgc accgcuugga 62. acacucgacca uuguuacaaa gucucccau uucagugaca acagaccgc accgcuugga 63.	C1	ucauggcac	ugccccggca	ggcuuaugcc	uaugacgcac	cugugcacgg	acagauaggc	5100
uggguaccae ceaugeagu gegegegege egegauggea uegegugge egucuguu ugacauuace aaauggeuuu uggeguugeu ugggeeugeu gegegeuuu gacaauuace aaauggeuuu uggeguugeu ugggeeugeu 53 uaccucuuaa gggeegeuuu gacaauugu eeguacuucg ucagageuea egeceuuuu 54 aggguaugee euuuggugaa geageuegee ggggguaggu auguucaggu ggegeuauug 54 geegeuugee geeguugeu euuucacuuu eagueegauu 55 gaggaagaagaaga ucauegueu ggggaeggaa acggeugaac ecaucauuu eagueegauu 56 gagaagaagaaga ucauegueug gggageegaa acggeugeau guggggaaca ucuucauuga 56 guuccaaggag ggaageuceu uggueecauu acugeuuuug eegagaagaaga uauguacagag ggaageuceu uggueecauu acugeuuuug eegagaaaa acgaggeeu 57 guugggegeea uaguugugaa uaugaegggg eguaaaagaa eagaacaaga eagaacaaga eggaagaaga aauguuuaca acggageug eaaaaagacu euuggaagaa gaacaagaa eaaaagacu eggaagaagaagaagaagaagaagaagaagaagaagaaga	gı	uggguuugu	ugauauugau	cacccucuuc	acacucaccc	cgggguauaa	gacccuccuc	5160
uucugccegg gugugguguu ugacauuacc aaauggcuuu uggcguugcu ugggceugcu 53 uaccucuuaa gggccgcuuu gacacaugug ceguacuucg ucagagcuca cguucuuguga 54 aggguaugcg cuuuggugaa gcagcucgcg ggggguaggu auguucaggu gcgccuuuu 54 gcccuuggca guuggacugg caccuacauc uaugacacc ucacaccuau gucggacugg 55 gcagaagaagg ucaucgucug gggagcggag acggcuggaa caucaucuu augucgaau 56 cuucccgugu cegcccgacu eggcacagga aucucucucg guggggacau uucacaucgaa 56 cuucccgugu cegcccgacu eggcacagga aucucucucg guggggacau uucacaucgaa 56 cuuccagggg gaaagugga aucucucuc acggcuggaa aucucucucg gcccagcuga uucacaggggaa 67 cuagggggcgca auaguggggag uucacagggg cgugacagga cagaacagga cagaacagga cagaacagga cagaacagga gguuuuuggg 58 cuagguuuacugg gacaaguugg gacuuuggaa geugggacaagga cauuuggacaagga gguacaaggaagga g	g	gccaguguc	uguggugguu	gugcuaucuc	cugacccugg	gggaagccau	gauucaggag	5220
uaccucuuaagggccgcuuugacacaugugccguacuucgucagagcucacgcucugaua54aggguaugcgcuuuuggugaagcagcucgcgggggguagguauguucagguggcgcuauuu54gcccuuggcagguggacuggcaccuacaucuaugaccaccucacaccuaugucggacugg55gccgcuagcggccuugcggacuuagcggucgccguggaacccaucaucuucaguccgaug56gagaagaagagucaucgucuggggagcggagaccgcugcauguggggacauucuacaugga56cuucccguguccgcccgacucggccaggagauccuccuggcccagcugaucuacaugga57cugggcgccauaguggugauaugacggggcgugacaggacagaacaggcgggaaguc57cuagggcgccauaguggugauaugacggggcgugacaggacagaacaggcgggaaguc58caaauccuguccacagucucucaguccuuccucggaacaaccaucucggggguuuugugg58acuguuuaccacggagcugggaacaagacucuagccggcuuacggggucggucacgcag59auguacucgagugcugaggggaacaagacucuagcuggccagccccccugggaucaaguc50uuggagccgugcaaguggggaacaagacucuauaucuggucacggggucggucacagauc50aucccggcucgcaagugggggacaaagcgggagcauugcucuccccggggaccaagucu60aucccggcucggagacgggggagcaagggggagcauugcucuccccgagcguugggcu61auccgagcgguuccaagacgguccaaauccauccgauuucacccguugag62acacucgacguuguuacaaggucccaacu	u	ggguaccac	ccaugcaggu	gcgcggcggc	cgcgauggca	ucgcgugggc	cgucacuaua	5280
aggguaugcg cuuuggugaa gcagcucgc ggggguaggu auguucaggu ggcgcuauug 54. gcccuuggca gguggacugg caccuacauc uaugaccacc ucacaccuau gucggacugg 55. gccgcuagcg gccugcgcga cuuagcgguc gccguggaac ccaucaucuu caguccgaug 55. gagaagaagag ucaucgucug gggagacgaga acggcugcau guggggacau ucuacaugga 56. cuucccgugu ccgccgacu cggccaggag auccuccucg gccagcuga uggcuacacc 57. uccaaggggg ggaagcuccu ugcucccauc acugcuuaug cccagcaaac acgaggccuc 57. cuggggcgcca uaguggugag uaugaceggg cgugacagga cagaacaagg cggggaaguc 58. caaauccugu ccacagucuc ucaguccuuc cucggaacaa ccaucucgg gguuuugug 58. acuguuuacc acggggcugg caacaagacu cuagccgga ggcuggcca gccagcug ggacaagaca ggcucgggaaguc 59. auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggcuggccca gcccccugg gaccaagucu 60. uuggagccgu gcaaguggg agccgucgac cuauaucugg ucacgcggaa cgcugauguc 60. aucccggcuc ggagaacgg ggacaagcgg ggacaagcg ggagcauugc ucucccaga ggggccacgu cuuugugggcuc 61. accuugaagg gguccucggg ggggccggu gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 62. acacucgaacg uuguuacaaa gucucccacu uucagugaca acagcacgc accgguuggac 63. acacucgacg uuguuacaaa gucucccacu uucagugaca acagcacgc accgguuggaca 63. acacucgaccu aucaggucg aucacgaca uuguuacaaa gucucccacu uucagugaca acagcacgc accgguuggaca acccaagacca accgguuggaca acccaagacca accgguuggaca acccaagacca accgguuga 63. acccaagaccu aucaggacaa acaggacga acccaagacca accgguuggaca accccaagacca accgguuggaca accccaagacca accgguuggaca accccaagacca accgguuggaca accccaagacca acccaagacca accgguuggaca accccaagacaaca	u	ucugcccgg	gugugguguu	ugacauuacc	aaauggcuuu	uggcguugcu	ugggccugcu	5340
geceuuggea gguggaeugg caceuacauc uaugaecace ucaaceuau gueggaeugg 55 geegguagee gecugeegga cuuageggue geeguggaae caacaaucuu cagucegaug 55 gagaagaagaag ucaucgucug gggageggag acggugeau guggggaeau ucuacaugga 56 gagaagaagaag ucaucgucuu eggeeagaag acgguugeau guggggaeau ucuacaugga 56 gagaagaggag gaageuceu ugeuceeauc acugeuuaug eecaagaaa acggugaagaeu 57 gugggggeeau uaguggugag uaugaecggg egugaeagaa cagaacagge eggggaague 58 gaaauccugu eeaaauccugu eaaaagacu ucagucuuc eucggaacaa eaaaagacu egguuuugugg 58 gauuuuuace acggageugg eaacaagacu euageeggeu uacgggguee gguuuugugg 58 gauuguacucga gugeugagg ggacuuggua ggeuggeea geeeeeugg gaceaague 60 guugggaeegu gaagaeggg ggacaagaegg ggageauuge ucaegeggaa eegugaugue 60 gaucceggeu gaagaeggg ggacaageegg ggageauuge ucuccegag acceauuucg 61 gaceagaeg ggageeggag eucucgaagaeggaeggaa eacguuggae 62 gacaaaucca uuguuacaa guuguacaag guucuccacu uucagugaaa acagaegee acegguugaa gacaaaacagae eacaagaecu acaacagaecu uuguuacaaa guucuccacacu uucagugaaa acagaacage acegguugaa gacacaaacagae eacaacagaecu acaacagaecu acaacagaecu acaacagaecu acaacacagaecu acaacacagaecu acaacacagaecu acaacacagaecu acaacacacacacacacacacacacacacacacacac	u	accucuuaa	gggccgcuuu	gacacaugug	ccguacuucg	ucagagcuca	cgcucugaua	5400
geogeuageg geougegga euuageggue georguggaae eeaueaueu eagueegaug 56 eeuuceegguu eegeeegaau eggageggaa aueeueeue geoorgaau uuuacaugga 56 eeuuceegguu eegeeegaau eggeeagga aueeueeue geoorgaau uuuacaugga 56 eeuuceegguu ggaageueeu ugeueeeaue aeugeuuaug eeeagaaa aegggeeue 57 eeuagggegeea uaguggugaa uaugaeeggg egugaeagga eagaacaage eggggaaguu 58 eeuuguuuace aeggageuue ueagueeuue eueggaacaa eeaueuegg gguuuuugug 58 eauuguuuace aeggageugg eaacaagacu euageeggeu uaeegggue gguuuugugg 58 eauuguuuace aeggageugg ggaeuuggua ggeuggeeea geeeeeeugg gguuuugugg 58 eauuguuuace aeggageugg ggaeuuggua ggeuggeeea geeeeeeugg gaeeaagueu 60 eaueeeggeu geaaguegg ageeuuggua ggeuggeeea geeeeeeuga eeeuauuee 60 eaueeeggeue ggagaaegegg ggaeaagegg ggageauuge ueuceeeggaa eeeuuuueg 61 eaeeuugaagg ggueeueeggg ggageauuge ueuceeegaa eeeuuuueg eeeuuuuegg eguuuuueue 61 eaeeuugaagg ggueeueggg ggageeggu eueugeeeua ggggeeeaegu eguugggeue 61 eaeaeuegaeg uuguuacaaa gueueeeaeu uueagugaaa aeageaege aeeggeuugg 62 eaaaueea uegauuueau eeeegguugg 62 eaaaueea uuguuueau eeeegguugg 62 eaaaueea uuguuuacaa gaeeeeaa ggageeeuugg 63 eeeeeaaaeee uuguuacaaa gueueeeaeu uueagugaaa aeageaegee aeeggeuugg 63 eeeeaaaeee aeeggeuggaaa gageaeeaa 63 eeeeeaaaeee aeeggeuggaaa gageaeeaa 63 eeeeeaaaeee aeeggeugug 63 eeeeaaaeee aeeggeuggaaa gageaeeaa 63 eeeeeaaaeeee aeeggeugug 63 eeeeaaaeeee aeeggeuggaaa gageaeeaa 63 eeeeeaaaeeee aeeggeuggaaa gageaeeaa 63 eeeeeaaaeeee aeeggeuggaaa gageaeeaa 63 eeeeeaaaeeee aeeggeuggaaa 63 eeeeaaaeeee aeeggeuggaaa 63 eeeeaaaeeeeeaaeeeeaaeeeeeaaeeeeeaaeeeeeaaeeee	a	ggguaugcg	cuuuggugaa	gcagcucgcg	ggggguaggu	auguucaggu	ggcgcuauug	5460
gagaagaagg ucaucgucug gggagcggag acggcugcau guggggacau ucuacaugga 56 cuucccgugu ccgcccgacu cggccaggag auccuccucg gcccagcuga uggcuacacc 57 cuggggcgcca uaguggugag uaugacgggg cgugacagga cagaacaaggc cggggaaguc 58 caaauccugu ccacaguugu ucaguccuuc cucggaacaa ccaucucggg gguuuugugg 58 acuguuuacc acggagcug caacaagacu cuagccggcu uacgggguc ggucacgcag 59 auguacucga gugcugagg ggacuuggua ggcuggccca gcccccugg gaccaagucu 60 aucccggcu ggagacggg ggacaagcgg ggagaauugc ucucccggg ggucacgca 61 accuugaagg gguccucggg ggacaagcgg ggagcauugc ucucccgag acccauuucg 61 accuugaagg gguccucggg ggacaagcgg ggagcauugc ucucccaga acccauuucg 61 accuugaagg guucccaag gucucccacu uucagugaca acagcagc acccauuuca 62 acacagaccu uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcagca accguugaa 62 acccaagaccu aucaggucgg guacuugcaa gucuccacu uucagugaca acagcagca accguuga 63 acccaagaccu aucaggucgg guacuugcaa gcuccaacu ggagacacaga gagcacaag 63 acccaagaccu aucaggucga aucaggucga gagcacacgu gcagagaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcaa gcuccaacu ggaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcaa gcuccaacu ggaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacu ggaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacu ggaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacu ggaguggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacu ggagaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacu ggagaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcaa gcuccaacuu gcaggugaaa gagcacaag 63 accccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacuu gcagaggaaa gagcacaag 63 accccaagaccaagaccaagaccaagaccaagaccaagaccaagaccaagaccaagaccaagaccaagacaagacaagacaagacaagacaagacaaaccaagacaaaccaagacaaaccaagacaaaccaagacaaaccaagacaaaccaaaccaacaa	g	cccuuggca	gguggacugg	caccuacauc	uaugaccacc	ucacaccuau	gucggacugg	5520
cuuccogugu cogcocgacu eggecaggag auccuceuce geccageuga uggeuacace 570 uccaaggggu ggaagcuccu ugcuccoauc acugeuuaug cocagcaaac acgaggccuc 570 cugggegeca uaguggugag uaugacgggg egugacagga cagaacagge eggggaaguc 580 caaauccugu coacagucuc ucaguccuuc cucggaacaa coaucucggg gguuuuugugg 580 acuguuuacc acggagcugg caacaagacu cuagceggcu uacggggucc ggucacgcag 590 auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggeuggecca gecceccugg gaccaagucu 600 uuuggagecgu gcaaguugg agccgucgac cuauaucugg ucacgeggaa egcugauguc 600 aucceggeuc ggagacggg ggacaagegg ggagcauugc ucucceggaa acceauuucg 610 accuugaagg gguccucggg ggggecggug cucugeccua ggggecacgu eguugggeuc 610 acacucgacg cuguugcuc ucggggeggg gccaaaucca ucgauuucau ceceguugag 620 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgc aceggeugug 630 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgc aceggeugug 630 acacucagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 630 acccaagaccu aucaggucggaaa gagcaccaag 630 acccaagaccu aucaggaccaagacaagacaagacaaacaaacaaacaaacaaaacaaaacaaaacaaaacaaaa	g	ccgcuagcg	gccugcgcga	cuuagcgguc	gccguggaac	ccaucaucuu	caguccgaug	5580
uccaagggu ggaagcuccu ugcuccauc acugcuuaug cccagcaaac acgaggccuc 570 cugggcgcca uaguggugag uaugacgggg cgugacagga cagaacaggc cggggaaguc 580 caaauccugu ccacagucuc ucaguccuuc cucggaacaa ccaucucggg gguuuugugg 580 acuguuuacc acggagcugg caacaagacu cuagccggcu uacggggucc ggucacgcag 590 auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggcuggccca gccccccugg gaccaagucu 600 aucccggcuc ggagaacgcgg ggacaagcgg ggagcauugc ucacgcggaa cgcugauguc 600 aucccggcuc ggagaacgcgg ggacaaggcg ggagcauugc ucucccgag acccauuucg 612 accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugccua ggggccacgu cguugggcuc 612 acacucgacg cuguugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 622 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgc accggugug 633 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 633 ccccagaccu	g	agaagaagg	ucaucgucug	gggagcggag	acggcugcau	guggggacau	ucuacaugga	5640
cugggcgcca uaguggugag uaugacgggg cgugacagga cagaacaggc cggggaaguc 58: caaauccugu ccacagucuc ucaguccuuc cucggaacaa ccaucucggg gguuuugugg 58: acuguuuacc acggagcugg caacaagacu cuagccggcu uacggggucc ggucacgcag 59: auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggcuggccca gccccccugg gaccaagucu 60: uuggagccgu gcaagugugg agccgucgac cuauaucugg ucacgcggaa cgcugauguc 60: aucccggcuc ggagacgcgg ggacaagcgg ggagcauugc ucuccccgag acccauuucg 61: accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugcccua ggggccacgu cguugggcuc 61: uuccgagcag cugugugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 62: acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgc accggugug 63: ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 63:	C	uucccgugu	ccgcccgacu	cggccaggag	auccuccucg	gcccagcuga	uggcuacacc	5700
caaauccugu ccacagucuc ucaguccuuc cucggaacaa ccaucucggg gguuuugugg 588 acuguuuacc acggagcugg caacaagacu cuagccggcu uacggggucc ggucacgcag 599 auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggcuggccca gccccccugg gaccaagucu 600 uuggagccgu gcaagugugg agccgucgac cuauaucugg ucacgcggaa cgcugauguc 600 aucccggcuc ggagacgcgg ggacaagcgg ggagcauugc ucuccccgag acccauuucg 612 accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugcccua ggggccacgu cguugggcuc 612 uuccgagcag cuguguccu ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 622 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgcc accggcugug 638 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 638 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 638 acccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 638 acccaagaccaagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 638 acccaagacaagaccaagacaagacaagacaagacaagacaagacaagacaagacaagacaa	u	ccaaggggu	ggaagcuccu	ugcucccauc	acugcuuaug	cccagcaaac	acgaggccuc	5760
acuguuuacc acggagcugg caacaagacu cuagccggcu uacggggucc ggucacgcag 59-auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggcuggccca gcccccugg gaccaagucu 60-aucccggcu gcaagugugg agccgucgac cuauaucugg ucacgcggaa cgcugauguc 60-aucccggcuc ggagacgcgg ggacaagcgg ggagcauugc ucuccccgag acccauuucg 61-accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugcccua ggggccacgu cguugggcuc 61-acacucgacg cuguugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 62-acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgc accggcugug 63-acccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 63-acccagaccu	C	ugggcgcca	uaguggugag	uaugacgggg	cgugacagga	cagaacaggc	cggggaaguc	5820
auguacucga gugcugaggg ggacuuggua ggcuggccca gcccccugg gaccaagucu 600 uuggagccgu gcaagugugg agccgucgac cuauaucugg ucacgcggaa cgcugauguc 600 aucccggcuc ggagacgcgg ggacaagcgg ggagcauugc ucuccccgag acccauuucg 612 accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugcccua ggggccacgu cguugggcuc 612 uuccgagcag cugugugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 622 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgcc accggcugug 633 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 633	C	aaauccugu	ccacagucuc	ucaguccuuc	cucggaacaa	ccaucucggg	gguuuugugg	5880
uuggagccgu gcaagugugg agccgucgac cuauaucugg ucacgcggaa cgcugauguc 60 gagacggaa aucccggcuc ggagacgcgg ggagcaggg ggagcauugc ucuccccgag acccauuucg 61 gagacauugc accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugcccua ggggccacgu cguugggcuc 61 gagacauugc uuccgagcag cugugugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 62 gagacacgcc acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgcc accggcugug 63 gagacacacgc ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 63 gagacacacgc	a	cuguuuacc	acggagcugg	caacaagacu	cuageeggeu	uacggggucc	ggucacgcag	5940
aucceggeue ggagacgeg ggacaageg ggagcauuge ueueeeegag acceauuueg 612 accuugaagg gguceueggg ggggeeggug eueugeeeua ggggeeaegu eguugggeue 612 uuccgageag eugugeue ueggggegug geeaaaueea uegauuueau eeeeguugag 622 acacuegaeg uuguuacaag gueueeeaeu uucagugaea acageaegee aceggeugug 633 eeeeeagaeeu aucagguegg guacuugeau geueeaaeug geaguggaaa gageaeeaag 633	a	uguacucga	gugcugaggg	ggacuuggua	ggcuggccca	gccccccugg	gaccaagucu	6000
accuugaagg gguccucggg ggggccggug cucugcccua ggggccacgu cguugggcuc 618 uuccgagcag cugugugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 628 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgcc accggcugug 638 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 638	u	uggagccgu	gcaagugugg	agccgucgac	cuauaucugg	ucacgcggaa	cgcugauguc	6060
uuccgagcag cugugugcuc ucggggcgug gccaaaucca ucgauuucau ccccguugag 62 acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgcc accggcugug 63 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 63 c	a	ucccggcuc	ggagacgcgg	ggacaagcgg	ggagcauugc	ucuccccgag	acccauuucg	6120
acacucgacg uuguuacaag gucucccacu uucagugaca acagcacgcc accggcugug 63 ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 63 c	a	ccuugaagg	gguccucggg	ggggccggug	cucugcccua	ggggccacgu	cguugggcuc	6180
ccccagaccu aucaggucgg guacuugcau gcuccaacug gcaguggaaa gagcaccaag 63	u	uccgagcag	cugugugcuc	ucggggcgug	gccaaaucca	ucgauuucau	ccccguugag	6240
	a	cacucgacg	uuguuacaag	gucucccacu	uucagugaca	acagcacgcc	accggcugug	6300
gucceugueg eguaugeege eeagggguae aaaguaeuag ugeuuaaeee euegguageu 64	C	cccagaccu	aucaggucgg	guacuugcau	gcuccaacug	gcaguggaaa	gagcaccaag	6360
	g	ucccugucg	cguaugccgc	ccagggguac	aaaguacuag	ugcuuaaccc	cucgguagcu	6420

gccacccugg	gguuuggggc	guaccuaucc	aaggcacaug	gcaucaaucc	caacauuagg	6480
acuggaguca	ggaccgugau	gaccggggag	gccaucacgu	acuccacaua	uggcaaauuu	6540
cucgccgaug	ggggcugcgc	uagcggcgcc	uaugacauca	ucauaugcga	ugaaugccac	6600
gcuguggaug	cuaccuccau	ucucggcauc	ggaacggucc	uugaucaagc	agagacagcc	6660
ggggucagac	uaacugugcu	ggcuacggcc	acaccccccg	ggucagugac	aaccccccau	6720
cccgauauag	aagagguagg	ccucgggcgg	gagggugaga	uccccuucua	ugggagggcg	6780
auuccccuau	ccugcaucaa	gggagggaga	caccugauuu	ucugccacuc	aaagaaaaag	6840
ugugacgagc	ucgcggcggc	ccuucggggc	augggcuuga	augccguggc	auacuauaga	6900
ggguuggacg	ucuccauaau	accagcucag	ggagaugugg	uggucgucgc	caccgacgcc	6960
cucaugacgg	gguacacugg	agacuuugac	uccgugaucg	acugcaaugu	agcggucacc	7020
caagcugucg	acuucagccu	ggaccccacc	uucacuauaa	ccacacagac	ugucccacaa	7080
gacgcugucu	cacgcaguca	gcgccgcggg	cgcacaggua	gaggaagaca	gggcacuuau	7140
agguauguuu	ccacugguga	acgagccuca	ggaauguuug	acaguguagu	gcuuugugag	7200
ugcuacgacg	caggggcugc	gugguacgau	cucacaccag	cggagaccac	cgucaggcuu	7260
agagcguauu	uçaacacgcc	cggccuaccc	gugugucaag	accaucuuga	auuuugggag	7320
gcaguuuuca	ccggccucac	acacauagac	gcccacuucc	ucucccaaac	aaagcaagcg	7380
ggggagaacu	ucgcguaccu	aguagccuac	caagcuacgg	ugugcgccag	agccaaggcc	7440
ccuccccgu	ccugggacgc	cauguggaag	ugccuggccc	gacucaagcc	uacgcuugcg	7500
ggccccacac	cucuccugua	ccguuugggc	ccuauuacca	augaggucac	ccucacacac	7560
ccugggacga	aguacaucgc	cacaugcaug	caagcugacc	uugaggucau	gaccagcacg	7620
uggguccuag	cuggaggagu	ccuggcagcc	gucgccgcau	auugccuggc	gacuggaugc	7680
guuuccauca	ucggccgcuu	gcacgucaac	cagcgagucg	ucguugcgcc	ggauaaggag	7740
guccuguaug	aggcuuuuga	ugagauggag	gaaugcgccu	cuagggcggc	ucucaucgaa	7800
gaggggcagc	ggauagccga	gauguugaag	uccaagaucc	aaggcuugcu	gcagcaggcc	7860
ucuaagcagg	cccaggacau	acaaccegcu	augcaggcuu	cauggcccaa	aguggaacaa	7920
uuuugggcca	gacacaugug	gaacuucauu	agcggcaucc	aauaccucgc	aggauuguca	7980
acacugccag	ggaaccccgc	gguggcuucc	augauggcau	ucagugccgc	ccucaccagu	8040
ccguugucga	ccaguaccac	cauccuucuc	aacaucaugg	gaggcugguu	agcgucccag	8100
aucgcaccac	ccgcgggggc	caccggcuuu	gucgucagug	gccugguggg	ggcugccgug	8160
			4.100			

ggcagcauag	gccuggguaa	ggugcuggug	gacauccugg	caggauaugg	ugcgggcauu	8220
ucgggggccc	ucgucgcauu	caagaucaug	ucuggcgaga	agcccucuau	ggaagauguc	8280
aucaaucuac	ugccugggau	ccugucuccg	ggagcccugg	uggugggggu	caucugcgcg	8340
gccauucugc	gccgccacgu	gggaccgggg	gagggcgcgg	uccaauggau	gaacaggcuu	8400
auugccuuug	cuuccagagg	aaaccacguc	gccccuacuc	acuacgugac	ggagucggau	8460
gcgucgcagc	gugugaccca	acuacuugge	ucucuuacua	uaaccagccu	acucagaaga	8520
cuccacaauu	ggauaacuga	ggacugcccc	aucccaugcu	ccggauccug	gcuccgcgac	8580
gugugggacu	ggguuugcac	caucuugaca	gacuucaaaa	auuggcugac	cucuaaauug	8640
uuccccaagc	ugcccggccu	ccccuucauc	ucuugucaaa	agggguacaa	gggugugugg	8700
gccggcacug	gcaucaugac	cacgcgcugc	ccuugcggcg	ccaacaucuc	uggcaauguc	8760
cgccugggcu	cuaugaggau	cacagggccu	aaaaccugca	ugaacaccug	gcaggggacc	8820
uuuccuauca	auugcuacac	ggagggccag	ugcgcgccga	aaccccccac	gaacuacaag	8880
accgccaucu	ggaggguggc	ggccucggag	uacgcggagg	ugacgcagca	ugggucguac	8940
uccuauguaa	caggacugac	cacugacaau	cugaaaauuc	cuugccaacu	accuucucca	9000
gaguuuuucu	cçugggugga	cggugugcag	auccauaggu	uugcacccac	accaaagccg	9060
uuuuuccggg	augaggucuc	guucugcguu	gggcuuaauu	ccuaugcugu	cgggucccag	9120
cuucccugug	aaccugagcc	cgacgcagac	guauugaggu	ccaugcuaac	agauccgccc	9180
cacaucacgg	cggagacugc	ggcgcggcgc	uuggcacggg	gaucaccucc	aucugaggcg	9240
agcuccucag	ugagccagcu	aucagcaccg	ucgcugcggg	ccaccugcac	cacccacage	9300
aacaccuaug	acguggacau	ggucgaugcc	aaccugcuca	uggagggcgg	uguggcucag	9360
acagagccug	aguccagggu	gcccguucug	gacuuucucg	agccaauggc	cgaggaagag	9420
agcgaccuug	agcccucaau	accaucggag	ugcaugcucc	ccaggagcgg	guuuccacgg	9480
gccuuaccgg	cuugggcacg	gccugacuac	aacccgccgc	ucguggaauc	guggaggagg	9540
ccagauuacc	aaccgcccac	cguugcuggu	ugugcucucc	cccccccaa	gaaggccccg	9600
acgccucccc	caaggagacg	ccggacagug	ggucugagcg	agagcaccau	aucagaagcc	9660
cuccagcaac	uggccaucaa	gaccuuuggc	cagccccccu	cgagcgguga	ugcaggcucg	9720
uccacggggg	cgggcgccgc	cgaauccggc	gguccgacgu	ccccugguga	gccggccccc	9780
ucagagacag	guuccgccuc	cucuaugece	cccucgagg	gggagccugg	agauccggac	9840
cuggagucug	aucagguaga	gcuucaaccu	ccccccagg	ggggggggu	agcucccggu	9900

ucgggcucgg	ggucuugguc	uacuugcucc	gaggaggacg	auaccaccgu	gugcugcucc	9960
augucauacu	ccuggaccgg	ggcucuaaua	acucccugua	gccccgaaga	ggaaaaguug	10020
ccaaucaacc	cuuugaguaa	cucgcuguug	cgauaccaua	acaaggugua	cuguacaaca	10080
ucaaagagcg	ccucacagag	ggcuaaaaag	guaacuuuug	acaggacgca	agugcucgac	10140
gcccauuaug	acucagucuu	aaaggacauc	aagcuagcgg	cuuccaaggu	cagcgcaagg	10200
cuccucaccu	uggaggaggc	gugccaguug	acuccacccc	auucugcaag	auccaaguau	10260
ggauucgggg	ccaaggaggu	ccgcagcuug	uccgggaggg	ccguuaacca	caucaagucc	10320
guguggaagg	accuccugga	agacccacaa	acaccaauuc	ccacaaccau	cauggccaaa	10380
aaugaggugu	ucugcgugga	cccgccaag	ggggguaaga	aaccagcucg	ccucaucguu	10440
uacccugacc	ucggcguccg	ggucugcgag	aaaauggccc	ucuaugacau	uacacaaaag	10500
cuuccucagg	cgguaauggg	agcuuccuau	ggcuuccagu	acuccccugc	ccaacgggug	10560
gaguaucucu	ugaaagcaug	ggcggaaaag	aaggacccca	uggguuuuuc	guaugauacc	10620
cgaugeuucg	acucaaccgu	cacugagaga	gacaucagga	ccgaggaguc	cauauaccag	10680
gccugcuccc	ugcccgagga	ggcccgcacu	gccauacacu	cgcugacuga	gagacuuuac	10740
guaggagggc	cçauguucaa	cagcaagggu	caaaccugcg	guuacagacg	uugccgcgcc	10800
agcggggugc	uaaccacuag	cauggguaac	accaucacau	gcuaugugaa	agcccuagcg	10860
gccugcaagg	cugcggggau	aguugcgccc	acaaugcugg	uaugcggcga	ugaccuagua	10920
gucaucucag	aaagccaggg	gacugaggag	gacgagcgga	accugagagc	cuucacggag	10980
gccaugacca	gguacucugc	cccuccuggu	gaucccccca	gaccggaaua	ugaccuggag	11040
cuaauaacau	ccuguuccuc	aaaugugucu	guggcguugg	gcccgcgggg	ccgccgcaga	11100
uacuaccuga	ccagagaccc	aaccacucca	cucgcccggg	cugccuggga	aacaguuaga	11160
cacuceccua	ucaauucaug	gcugggaaac	aucauccagu	augcuccaac	cauauggguu	11220
cgcauggucc	uaaugacaca	cuucuucucc	auucucaugg	uccaagacac	ccuggaccag	11280
aaccucaacu	uugagaugua	uggaucagua	uacuccguga	auccuuugga	ccuuccagcc	11340
auaauugaga	gguuacacgg	gcuugacgcc	uuuucuaugc	acacauacuc	ucaccacgaa	11400
cugacgcggg	uggcuucagc	ccucagaaaa	cuuggggcgc	caccccucag	gguguggaag	11460
agucgggcuc	gcgcagucag	ggcgucccuc	aucucccgug	gagggaaagc	ggccguuugc	11520
ggccgauauc	ucuucaauug	ggcggugaag	accaagcuca	aacucacucc	auugccggag	11580
gcgcgccuac	uggacuuauc	caguugguuc	accgucggcg	ccggcggggg	cgacauuuuu	11640

<210> 22

<211> 11969

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA derived from the expression vector rFGR-JFH1/Luc/GND

<400> 22

accugcccu aauaggggcg acacuccgcc augaaucacu ccccugugag gaacuacugu 60 cuucacgcag aaagcgccua gccauggcgu uaguaugagu gucguacagc cuccaggccc 120 cccccucccg ggagagccau aguggucugc ggaaccggug aguacaccgg aauugccggg 180 aagacugggu ccuuucuugg auaaacccac ucuaugcccg gccauuuggg cgugcccccg 240 caagacugcu agccgaguag cguuggguug cgaaaggccu ugugguacug ccugauaggg 300 cgcuugcgag ugccccggga ggucucguag accgugcacc augagcacaa auccuaaacc 360 ucaaagaaaa accaaaagaa acaccaaccg acgcguaaug gaagacgcca aaaacauaaa 420 gaaaggcccg gcgccauucu auccucugga ggauggaacc gcuggagagc aacugcauaa 480 ggcuaugaag agauacgcc ugguuccugg aacaauugcu uuuacagaug cacauaucga 540 ggugaacauc acguacggg aauacuucga aauguccguu cgguuggcag aagcuaugaa 600 acgauauggg cugaauacaa aucacagaau cgucguaugc agugaaacu cucuucaauu 660

cuuuaugccg	guguugggcg	cguuauuuau	cggaguugca	guugegeeeg	cgaacgacau	720
uuauaaugaa	cgugaauugc	ucaacaguau	gaacauuucg	cagccuaccg	uaguguuugu	780
uuccaaaaag	ggguugcaaa	aaauuuugaa	cgugcaaaaa	aaauuaccaa	uaauccagaa	840
aauuauuauc	auggauucua	aaacggauua	ccagggauuu	cagucgaugu	acacguucgu	900
cacaucucau	cuaccucccg	guuuuaauga	auacgauuuu	guaccagagu	ccuuugaucg	960
ugacaaaaca	auugcacuga	uaaugaacuc	cucuggaucu	acuggguuac	cuaagggugu	1020
ggcccuuccg	cauagaacug	ccugcgucag	auucucgcau	gccagagauc	cuauuuuugg	1080
caaucaaauc	auuccggaua	cugcgauuuu	aaguguuguu	ccauuccauc	acgguuuugg	1140
aauguuuacu	acacucggau	auuugauaug	uggauuucga	gucgucuuaa	uguauagauu	1200
ugaagaagag	cuguuuuuac	gaucccuuca	ggauuacaaa	auucaaagug	cguugcuagu	1260
accaacccua	uuuucauucu	ucgccaaaag	cacucugauu	gacaaauacg	auuuaucuaa	1320
uuuacacgaa	auugcuucug	ggggcgcacc	ucuuucgaaa	gaagucgggg	aagcgguugc	1380
aaaacgcuuc	caucuuccag	ggauacgaca	aggauauggg	cucacugaga	cuacaucagc	1440
uauucugauu	acacccgagg	gggaugauaa	accgggcgcg	gucgguaaag	uuguuccauu	1500
uuuugaagcg	aagguugugg	aucuggauac	cgggaaaaacg	cugggcguua	aucagagagg	1560
cgaauuaugu	gucagaggac	cuaugauuau	guccgguuau	guaaacaauc	cggaagcgac	1620
caacgccuug	auugacaagg	auggauggcu	acauucugga	gacauagcuu	acugggacga	1680
agacgaacac	uucuucauag	uugaccgcuu	gaagucuuua	auuaaauaca	aaggauauca	1740
gguggccccc	gcugaauugg	aaucgauauu	guuacaacac	cccaacaucu	ucgacgcggg	1800
cguggcaggu	cuucccgacg	augacgccgg	ugaacuuccc	gccgccguug	uuguuuugga	1860
gcacggaaag	acgaugacgg	aaaaagagau	cguggauuac	gucgccaguc	aaguaacaac	1920
cgcgaaaaaag	uugcgcggag	gaguuguguu	uguggacgaa	guaccgaaag	gucuuaccgg	1980
aaaacucgac	gcaagaaaaa	ucagagagau	ccucauaaag	gccaagaagg	gcggaaaguc	2040
caaauuguaa	guuuaaaccc	ucucccuccc	ccccccuaa	cguuacuggc	cgaagccgcu	2100
uggaauaagg	ccggugugcg	uuugucuaua	uguuauuuuc	caccauauug	ccgucuuuug	2160
gcaaugugag	ggcccggaaa	ccuggcccug	ucuucuugac	gagcauuccu	aggggucuuu	2220
ccccucucgc	caaaggaaug	caaggucugu	ugaaugucgu	gaaggaagca	guuccucugg	2280
aagcuucuug	aagacaaaca	acgucuguag	cgacccuuug	caggcagcgg	aaccccccac	2340
cuggcgacag	gugccucugc	ggccaaaagc	cacguguaua	agauacaccu	gcaaaggcgg	2400
		and the second s				

cacaacccca	gugccacguu	gugaguugga	uaguugugga	aagagucaaa	uggcucuccu	2460
caageguauu	caacaagggg	cugaaggaug	cccagaaggu	accccauugu	augggaucug	2520
aucuggggcc	ucggugcaca	ugcuuuacau	guguuuaguc	gagguuaaaa	aaacgucuag	2580
gcccccgaa	ccacggggac	gugguuuucc	uuugaaaaac	acgaugauac	caugagcaca	2640
aauccuaaac	cucaaagaaa	aaccaaaaga	aacaccaacc	gucgcccaga	agacguuaag	2700
uucccgggcg	gcggccagau	cguuggcgga	guauacuugu	ugccgcgcag	gggccccagg	2760
uugggugugc	gcacgacaag	gaaaacuucg	gagcgguccc	agccacgugg	gagacgccag	2820
cccaucccca	aagaucggcg	cuccacuggc	aaggccuggg	gaaaaccagg	ucgccccugg	2880
ccccuauaug	ggaaugaggg	acucggcugg	gcaggauggc	uccugucccc	ccgaggcucu	2940
cgccccuccu	ggggccccac	ugacccccgg	cauaggucgc	gcaacguggg	uaaagucauc	3000
gacacccuaa	cguguggcuu	ugccgaccuc	augggguaca	uccccgucgu	aggcgccccg	3060
cuuaguggcg	ccgccagagc	ugucgcgcac	ggcgugagag	uccuggagga	cgggguuaau	3120
uaugcaacag	ggaaccuacc	cgguuucccc	uuuucuaucu	ucuugcuggc	ccuguugucc	3180
ugcaucaccg	uuccggucuc	ugcugcccag	gugaagaaua	ccaguagcag	cuacauggug	3240
accaaugacu	gçuccaauga	cagcaucacu	uggcagcucg	aggcugcggu	ucuccacguc	3300
cccgggugcg	ucccgugcga	gagagugggg	aauacgucac	gguguugggu	gccagucucg	3360
ccaaacaugg	cugugcggca	gcccggugcc	cucacgcagg	gucugcggac	gcacaucgau	3420
augguuguga	uguccgccac	cuucugcucu	gcucucuacg	ugggggaccu	cuguggcggg	3480
gugaugcucg	cggcccaggu	guucaucguc	ucgccgcagu	accacugguu	ugugcaagaa	3540
ugcaauugcu	ccaucuacçe	uggcaccauc	acuggacacc	gcauggcaug	ggacaugaug	3600
augaacuggu	cgcccacggc	caccaugauc	cuggcguacg	ugaugcgcgu	ccccgagguc	3660
aucauagaca	ucguuagcgg	ggcucacugg	ggcgucaugu	ucggcuuggc	cuacuucucu	3720
augcagggag	cgugggcgaa	ggucauuguc	auccuucugc	uggccgcugg	gguggacgcg	3780
ggcaccacca	ccguuggagg	cgcuguugca	cguuccacca	acgugauugc	cggcguguuc	3840
agccauggcc	cucagcagaa	cauucagcuc	auuaacacca	acggcaguug	gcacaucaac	3900
cguacugccu	ugaauugcaa	ugacuccuug	aacaccggcu	uucucgcggc	cuuguucuac	3960
accaaccgcu	uuaacucguc	agggugucca	gggcgccugu	ccgccugccg	caacaucgag	4020
gcuuuccgga	uagggugggg	cacccuacag	uacgaggaua	augucaccaa	uccagaggau	4080
augaggccgu	acugcuggca	cuacccccca	aagccgugug	gcguaguccc	cgcgaggucu	4140

guguguggcc	caguguacug	uuucaccccc	agcccgguag	uagugggcac	gaccgacaga	4200
cguggagugc	ccaccuacac	auggggagag	aaugagacag	augucuuccu	acugaacagc	4260
acccgaccgc	cgcagggcuc	augguucggc	ugcacgugga	ugaacuccac	ugguuucacc	4320
aagacuugug	gcgcgccacc	uugccgcacc	agagcugacu	ucaacgccag	cacggacuug	4380
uugugcccua	cggauuguuu	uaggaagcau	ccugaugcca	cuuauauuaa	gugugguucu	4440
gggcccuggc	ucacaccaaa	gugccugguc	cacuacccuu	acagacucug	gcauuacccc	4500
ugcacaguca	auuuuaccau	cuucaagaua	agaauguaug	uagggggggu	ugagcacagg	4560
cucacggccg	caugcaacuu	cacucguggg	gaucgcugcg	acuuggagga	cagggacagg	4620
agucagcugu	cuccucuguu	gcacucuacc	acggaauggg	ccauccugcc	cugcaccuac	4680
ucagacuuac	ccgcuuuguc	aacuggucuu	cuccaccuuc	accagaacau	cguggacgua	4740
caauacaugu	auggccucuc	accugcuauc	acaaaauacg	ucguucgaug	ggagugggug	4800
guacucuuau	uccugcucuu	agcggacgcc	agagucugcg	ccugcuugug	gaugcucauc	4860
uuguugggcc	aggccgaagc	agcauuggag	aaguuggucg	ucuugcacgc	ugcgagugcg	4920
gcuaacugcc	auggccuccu	auauuuugcc	aucuucuucg	uggcagcuug	gcacaucagg	4980
ggucgggugg	uccccuugac	caccuauugc	cucacuggcc	uauggcccuu	cugccuacug	5040
cucauggcac	ugccccggca	ggcuuaugcc	uaugacgcac	cugugcacgg	acagauaggc	5100
guggguuugu	ugauauugau	cacccucuuc	acacucaccc	cgggguauaa	gacccuccuc	5160
ggccaguguc	uguggugguu	gugcuaucuc	cugacccugg	gggaagccau	gauucaggag	5220
uggguaccac	ccaugcaggu	gcgcggcggc	cgcgauggca	ucgcgugggc	cgucacuaua	5280
uucugcccgg	gugugguguu	ugacauuacc	aaauggcuuu	uggcguugcu	ugggccugcu	5340
uaccucuuaa	gggccgcuuu	gacacaugug	ccguacuucg	ucagagcuca	cgcucugaua	5400
aggguaugcg	cuuuggugaa	gcagcucgcg	ggggguaggu	auguucaggu	ggcgcuauug	5460
gcccuuggca	gguggacugg	caccuacauc	uaugaccacc	ucacaccuau	gucggacugg	5520
gccgcuagcg	gccugcgcga	cuuagcgguc	gccguggaac	ccaucaucuu	caguccgaug	5580
gagaagaagg	ucaucgucug	gggagcggag	acggcugcau	guggggacau	ucuacaugga	5640
cuucccgugu	ccgcccgacu	cggccaggag	auccuccucg	gcccagcuga	uggcuacacc	5700
uccaaggggu	ggaagcuccu	ugcucccauc	acugcuuaug	cccagcaaac	acgaggccuc	5760
cugggcgcca	uaguggugag	uaugacgggg	cgugacagga	cagaacaggc	cggggaaguc	5820
caaauccugu	ccacagucuc	ucaguccuuc	cucggaacaa	ccaucucggg	gguuuugugg	5880

acuguuuacc	acggagcugg	caacaagacu	cuageeggeu	uacggggucc	ggucacgcag	5940
auguacucga	gugcugaggg	ggacuuggua	ggcuggccca	gccccccugg	gaccaagucu	6000
uuggagccgu	gcaagugugg	agccgucgac	cuauaucugg	ucacgcggaa	cgcugauguc	6060
aucccggcuc	ggagacgcgg	ggacaagcgg	ggagcauugc	ucuccccgag	acccauuucg	6120
accuugaagg	gguccucggg	ggggccggug	cucugcccua	ggggccacgu	cguugggcuc	6180
uuccgagcag	cugugugcuc	ucggggcgug	gccaaaucca	ucgauuucau	ccccguugag	6240
acacucgacg	uuguuacaag	gucucccacu	uucagugaca	acagcacgcc	accggcugug	6300
ccccagaccu	aucaggucgg	guacuugcau	gcuccaacug	gcaguggaaa	gagcaccaag	6360
gucccugucg	cguaugccgc	ccagggguac	aaaguacuag	ugcuuaaccc	cucgguagcu	6420
gccacccugg	gguuuggggc	guaccuaucc	aaggcacaug	gcaucaaucc	caacauuagg	6480
acuggaguca	ggaccgugau	gaccggggag	gccaucacgu	acuccacaua	uggcaaauuu	6540
cucgccgaug	ggggcugcgc	uagcggcgcc	uaugacauca	ucauaugcga	ugaaugccac	6600
gcuguggaug	cuaccuccau	ucucggcauc	ggaacggucc	uugaucaagc	agagacagcc	6660
ggggucagac	uaacugugcu	ggcuacggcc	acaccccccg	ggucagugac	aaccccccau	6720
cccgauauag	aagagguagg	ccucgggcgg	gagggugaga	uccccuucua	ugggagggcg	6780
auuccccuau	ccugcaucaa	gggagggaga	caccugauuu	ucugccacuc	aaagaaaaag	6840
ugugacgagc	ucgcggcggc	ccuucggggc	augggcuuga	augccguggc	auacuauaga	6900
ggguuggacg	ucuccauaau	accagcucag	ggagaugugg	uggucgucgc	caccgacgcc	6960
cucaugacgg	gguacacugg	agacuuugac	uccgugaucg	acugcaaugu	agcggucacc	7020
caagcugucg	acuucagccu	ggaccccacc	uucacuauaa	ccacacagac	ugucccacaa	7080
gacgcugucu	cacgcaguca	gcgccgcggg	cgcacaggua	gaggaagaca	gggcacuuau	7140
agguauguuu	ccacugguga	acgagccuca	ggaauguuug	acaguguagu	gcuuugugag	7200
ugcuacgacg	caggggcugc	gugguacgau	cucacaccag	cggagaccac	cgucaggcuu	7260
agagcguauu	ucaacacgcc	cggccuaccc	gugugucaag	accaucuuga	auuuugggag	7320
gcaguuuuca	ccggccucac	acacauagac	gcccacuucc	ucucccaaac	aaagcaagcg	7380
ggggagaacu	ucgcguaccu	aguagccuac	caagcuacgg	ugugcgccag	agccaaggcc	7440
ccucccccgu	ccugggacgc	cauguggaag	ugccuggccc	gacucaagcc	uacgcuugcg	7500
ggccccacac	cucuccugua	ccguuugggc	ccuauuacca	augaggucac	ccucacacac	7560
ccugggacga	aguacaucgc	cacaugcaug	caagcugacc	uugaggucau	gaccagcacg	7620

uggguccuag	cuggaggagu	ccuggcagcc	gucgccgcau	auugccuggc	gacuggaugc	7680
guuuccauca	ucggccgcuu	gcacgucaac	cagcgagucg	ucguugcgcc	ggauaaggag	7740
guccuguaug	aggcuuuuga	ugagauggag	gaaugcgccu	cuagggcggc	ucucaucgaa	7800
gaggggcagc	ggauagccga	gauguugaag	uccaagaucc	aaggcuugcu	gcagcaggcc	7860
ucuaagcagg	cccaggacau	acaacccgcu	augcaggcuu	cauggcccaa	aguggaacaa	7920
uuuugggcca	gacacaugug	gaacuucauu	agcggcaucc	aauaccucgc	aggauuguca	7980
acacugccag	ggaaccccgc	gguggcuucc	augauggcau	ucagugccgc	ccucaccagu	8040
ccguugucga	ccaguaccac	cauccuucuc	aacaucaugg	gaggcugguu	agcgucccag	8100
aucgcaccac	ccgcgggggc	caccggcuuu	gucgucagug	gccugguggg	ggcugccgug	8160
ggcagcauag	gccuggguaa	ggugcuggug	gacauccugg	caggauaugg	ugcgggcauu	8220
ucgggggccc	ucgucgcauu	caagaucaug	ucuggcgaga	agcccucuau	ggaagauguc	8280
aucaaucuac	ugccugggau	ccugucuccg	ggagcccugg	uggugggggu	caucugcgcg	8340
gccauucugc	gccgccacgu	gggaccgggg	gagggcgcgg	uccaauggau	gaacaggcuu	8400
auugccuuug	cuuccagagg	aaaccacguc	gccccuacuc	acuacgugac	ggagucggau	8460
gcgucgcagc	gugugaccca	acuacuuggc	ucucuuacua	uaaccagccu	acucagaaga	8520
cuccacaauu	ggauaacuga	ggacugcccc	aucccaugcu	ccggauccug	gcuccgcgac	8580
gugugggacu	ggguuugcac	caucuugaca	gacuucaaaa	auuggcugac	cucuaaauug	8640
uuccccaagc	ugcccggccu	ccccuucauc	ucuugucaaa	agggguacaa	gggugugugg	8700
gccggcacug	gcaucaugac	cacgcgcugc	ccuugcggcg	ccaacaucuc	uggcaauguc	8760
cgccugggcu	cuaugaggau	cacagggccu	aaaaccugca	ugaacaccug	gcaggggacc	8820
uuuccuauca	auugcuacac	ggagggccag	ugcgcgccga	aaccccccac	gaacuacaag	8880
accgccaucu	ggaggguggc	ggccucggag	uacgcggagg	ugacgcagca	ugggucguac	8940
uccuauguaa	caggacugac	cacugacaau	cugaaaauuc	cuugccaacu	accuucucca	9000
gaguuuuucu	ccugggugga	cggugugcag	auccauaggu	uugcacccac	accaaagccg	9060
uuuuuccggg	augaggucuc	guucugcguu	gggcuuaauu	ccuaugcugu	cgggucccag	9120
cuucccugug	aaccugagcc	cgacgcagac	guauugaggu	ccaugcuaac	agauccgccc	9180
cacaucacgg	cggagacugc	ggcgcggcgc	uuggcacggg	gaucaccucc	aucugaggcg	9240
agcuccucag	ugagccagcu	aucagcaccg	ucgcugcggg	ccaccugcac	cacccacagc	9300
aacaccuaug	acguggacau	ggucgaugcc	aaccugcuca	uggagggcgg	uguggcucag	9360

acagagccug	aguccagggu	gcccguucug	gacuuucucg	agccaauggc	cgaggaagag	9420
agcgaccuug	agcccucaau	accaucggag	ugcaugcucc	ccaggagcgg	guuuccacgg	9480
gccuuaccgg	cuugggcacg	gccugacuac	aacccgccgc	ucguggaauc	guggaggagg	9540
ccagauuacc	aaccgcccac	cguugcuggu	ugugcucucc	cccccccaa	gaaggccccg	9600
acgccucccc	caaggagacg	ccggacagug	ggucugagcg	agagcaccau	aucagaagcc	9660
cuccagcaac	uggccaucaa	gaccuuuggc	cagccccccu	cgagcgguga	ugcaggcucg	9720
uccacggggg	cgggcgccgc	cgaauccggc	gguccgacgu	ccccugguga	gccggccccc	9780
ucagagacag	guuccgccuc	cucuaugccc	ccccucgagg	gggagccugg	agauccggac	9840
cuggagucug	aucagguaga	gcuucaaccu	ccccccagg	ggggggggu	agcucccggu	9900
ucgggcucgg	ggucuugguc	uacuugcucc	gaggaggacg	auaccaccgu	gugcugcucc	9960
augucauacu	ccuggaccgg	ggcucuaaua	acucccugua	gccccgaaga	ggaaaaguug	10020
ccaaucaacc	cuuugaguaa	cucgcuguug	cgauaccaua	acaaggugua	cuguacaaca	10080
ucaaagagcg	ccucacagag	ggcuaaaaag	guaacuuuug	acaggacgca	agugcucgac	10140
gcccauuaug	acucagucuu	aaaggacauc	aagcuagcgg	cuuccaaggu	cagcgcaagg	10200
cuccucaccu	uggaggaggc	gugccaguug	acuccacccc	auucugcaag	auccaaguau	10260
ggauucgggg	ccaaggaggu	ccgcagcuug	uccgggaggg	ccguuaacca	caucaagucc	10320
guguggaagg	accuccugga	agacccacaa	acaccaauuc	ccacaaccau	cauggccaaa	10380
aaugaggugu	ucugcgugga	ccccgccaag	ggggguaaga	aaccagcucg	ccucaucguu	10440
uacccugacc	ucggcguccg	ggucugcgag	aaaauggccc	ucuaugacau	uacacaaaag	10500
cuuccucagg	cgguaauggg	agcuuccuau	ggcuuccagu	acuccccugc	ccaacgggug	10560
gaguaucucu	ugaaagcaug	ggcggaaaag	aaggacccca	uggguuuuuc	guaugauacc	10620
cgaugcuucg	acucaaccgu	cacugagaga	gacaucagga	ccgaggaguc	cauauaccag	10680
gccugcuccc	ugcccgagga	ggcccgcacu	gccauacacu	cgcugacuga	gagacuuuac	10740
guaggagggc	ccauguucaa	cagcaagggu	caaaccugcg	guuacagacg	uugccgcgcc	10800
agcggggugc	uaaccacuag	cauggguaac	accaucacau	gcuaugugaa	agcccuagcg	10860
gccugcaagg	cugcggggau	aguugcgccc	acaaugcugg	uaugcggcaa	ugaccuagua	10920
gucaucucag	aaagccaggg	gacugaggag	gacgagcgga	accugagagc	cuucacggag	10980
gccaugacca	gguacucugc	cccuccuggu	gaucccccca	gaccggaaua	ugaccuggag	11040
cuaauaacau	ccuguuccuc	aaaugugucu	guggcguugg	gcccgcgggg	ccgccgcaga	11100

uacuaccuga	ccagagaccc	aaccacucca	cucgcccggg	cugccuggga	aacaguuaga	11160
cacuccccua	ucaauucaug	gcugggaaac	aucauccagu	augcuccaac	cauauggguu	11220
cgcauggucc	uaaugacaca	cuucuucucc	auucucaugg	uccaagacac	ccuggaccag	11280
aaccucaacu	uugagaugua	uggaucagua	uacuccguga	auccuuugga	ccuuccagcc	11340
auaauugaga	gguuacacgg	gcuugacgcc	uuuucuaugc	acacauacuc	ucaccacgaa	11400
cugacgcggg	uggcuucagc	ccucagaaaa	cuuggggcgc	caccccucag	gguguggaag	11460
agucgggcuc	gcgcagucag	ggcgucccuc	aucucccgug	gagggaaagc	ggccguuugc	11520
ggccgauauc	ucuucaauug	ggcggugaag	accaagcuca	aacucacucc	auugccggag	11580
gcgcgccuac	uggacuuauc	caguugguuc	accgucggcg	ccggcggggg	cgacauuuuu	11640
cacagcgugu	cgcgcgcccg	accccgcuca	uuacucuucg	gccuacuccu	acuuuucgua	11700
gggguaggcc	ucuuccuacu	cccgcucgg	uagagcggca	cacacuaggu	acacuccaua	11760
gcuaacuguu	ccuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuucuuuu	11820
uuuuuuuuu	cccucuuucu	ucccuucuca	ucuuauucua	cuuucuuucu	ugguggcucc	11880
aucuuagccc	uagucacggc	uagcugugaa	agguccguga	gccgcaugac	ugcagagagu	11940
gccguaacug	gucucucugc	agaucaugu				11969

<210> 23

<211> 11036

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA derived from the expression vector rFGR-JFH1/EGFP

<400> 23

accugecceu aauaggggeg acaeueegee augaaueaeu eeeeugugag gaacuaeugu 60 euueaegeag aaagegeeua geeauggegu uaguaugagu gueguaeage eueeaggeee 120 54/82

ccccucccg	ggagagccau	aguggucugc	ggaaccggug	aguacaccgg	aauugccggg	180
aagacugggu	ccuuucuugg	auaaacccac	ucuaugcccg	gccauuuggg	cgugcccccg	240
caagacugcu	agccgaguag	cguuggguug	cgaaaggccu	ugugguacug	ccugauaggg	300
cgcuugcgag	ugccccggga	ggucucguag	accgugcacc	augagcacaa	auccuaaacc	360
ucaaagaaaa	accaaaagaa	acaccaaccg	acgcguaaug	gugagcaagg	gcgaggagcu	420
guucaccggg	guggugccca	uccuggucga	gcuggacggc	gacguaaacg	gccacaaguu	480
cagcgugucc	ggcgagggcg	agggcgaugc	caccuacggc	aagcugaccc	ugaaguucau	540
cugcaccacc	ggcaagcugc	ccgugcccug	gcccacccuc	gugaccaccc	ugaccuacgg	600
cgugcagugc	uucagccgcu	accccgacca	caugaagcag	cacgacuucu	ucaaguccgc	660
caugcccgaa	ggcuacgucc	aggagcgcac	caucuucuuc	aaggacgacg	gcaacuacaa	720
gacccgcgcc	gaggugaagu	ucgagggcga	cacccuggug	aaccgcaucg	agcugaaggg	780
caucgacuuc	aaggaggacg	gcaacauccu	ggggcacaag	cuggaguaca	acuacaacag	840
ccacaacguc	uauaucaugg	ccgacaagca	gaagaacggc	aucaagguga	acuucaagau	900
ccgccacaac	aucgaggacg	gcagcgugca	gcucgccgac	cacuaccagc	agaacacccc	960
caucggcgac	ggccccgugc	ugcugcccga	caaccacuac	cugagcaccc	aguccgcccu	1020
gagcaaagac	cccaacgaga	agcgcgauca	caugguccug	cuggaguucg	ugaccgccgc	1080
cgggaucacu	cucggcaugg	acgagcugua	caaguaaguu	uaaacccucu	cccuccccc	1140
ccccuaacgu	uacuggccga	agccgcuugg	aauaaggccg	gugugcguuu	gucuauaugu	1200
uauuuuccac	cauauugccg	ucuuuuggca	augugagggc	ccggaaaccu	ggcccugucu	1260
ucuugacgag	cauuccuagg	ggucuuuccc	cucucgccaa	aggaaugcaa	ggucuguuga	1320
augucgugaa	ggaagcaguu	ccucuggaag	cuucuugaag	acaaacaacg	ucuguagcga	1380
cccuuugcag	gcagcggaac	ccccaccug	gcgacaggug	ccucugcggc	caaaagccac	1440
guguauaaga	uacaccugca	aaggcggcac	aaccccagug	ccacguugug	aguuggauag	1500
uuguggaaag	agucaaaugg	cucuccucaa	gcguauucaa	caaggggcug	aaggaugccc	1560
agaagguacc	ccauuguaug	ggaucugauc	uggggccucg	gugcacaugc	uuuacaugug	1620
uuuagucgag	guuaaaaaaa	cgucuaggcc	ccccgaacca	cggggacgug	guuuuccuuu	1680
gaaaaacacg	augauaccau	gagcacaaau	ccuaaaccuc	aaagaaaaac	caaaagaaac	1740
accaaccguc	gcccagaaga	cguuaaguuc	ccgggcggcg	gccagaucgu	uggcggagua	1800
uacuuguugc	cgcgcagggg	ccccagguug	ggugugcgca	cgacaaggaa	aacuucggag	1860
			= 100			

genuggggaa aacaagguc cecutgece cuauauggg augagggac ceccegau 1980 ggauggeue uguceccce aggeueuege cecucuugg gececacuug cecceggau 2040 aggucggea augugguaa agucaucac accuaacgu guggcuuug cegcacagg 2100 ggaagagac ceguuaagg guuaauuau gaagaggac accuaacgga accuaacgga uuucccuuu 2220 ucuaucuuu uguggagac guuguccug augacugu ceguucug 2230 aagaauaca guuggaggac auuguccug accuaacggu uuccccaggu 2230 aagaauaca guuggaggac aaugucacgca aaugacugaa aguggggaga 2400 aagaauacgga guugggaga aacaugaggac aacaugagaga aguggggaga 2400 aacgaaggac guugggaga aacaugagaga aacaugagga agugggagaa 2400 acgaagaga guugggaga aacaggaggggaga augaggagaga aguggagagaga 2280 cegaagaaa ggagaacacga augagaagagagagaa augaga	cggucccagc	cacgugggag	acgccagecc	auccccaaag	aucggcgcuc	cacuggcaag	1920
agguegegea acguegegua agueaucgac acccuaacgu guggeuuug cgaccucaug 2100 ggguacaucc cegueguagg egececegeuu aguggegece ceagagugu cuucccuuu 2220 ucuaucuucu ugagagacg guuuccutge aucaccguu ceaaugacg cuucccuuu 2220 ucuaucuucu ugcuggeccu guuguccutge augacugcuc ceaaugacug caaugagaga caucacuugg 2340 cageuegagg cuucgguucu ceacguecec ggugeguau ceacguecec ggugegaga auuggggaau 2400 acgeagggu ugeggaacga auucugguaug cegecaccuu cuucuacgagg cuucuacgagg caucgauaug ceacaggagu caucguucg 2520 cucuacgugg ggacaccucu uggeggggu auuguuguug ceacacacuu caucguucg 2640 acgaagaacg acuugguagg auuguuguug ceacagguuu caucguucug 2620 ggaacacga ugggauggga auuguuguug ceacaggagau uucucaca 2760 guuauguug geuuggaagga caucagggga </td <td>gccuggggaa</td> <td>aaccaggucg</td> <td>ccccuggccc</td> <td>cuauauggga</td> <td>augagggacu</td> <td>cggcugggca</td> <td>1980</td>	gccuggggaa	aaccaggucg	ccccuggccc	cuauauggga	augagggacu	cggcugggca	1980
gguacauce cegueguagg egeuecegeuu aguaggagee ceagageuu ceagageuu 2160 gugagaguce uggaggacgg gguuaauuau geacacaggga accuaccegg uuucccuuu 2220 ucuaucuucu ugeugeccu guuguccug aucacaguu ceguucuug ucccaguu 2280 aagaauacca guageaguu cauggugacc augacugcu ceaugagag augagggaau 2400 acgucacggu guugggagca aucucgcaca aacauggcug ugegegagaa 2400 acgagaggu ugeggageca aucucgauau guuguguauu cegecaccu ceguacgua 2520 cucuacgugg ggagaccucu uggeggggaau 2460 2520 2520 2520 cucuacguga ugggaacgaa augegggaga augeucucgga ceacagguu caucaucuu 2520 ggaacaccga ugggauuggga caugaugug aucucgaggu ceacaggagu caucaucuu 2700 gguacagua uggegauggga caugagaaug aacaggagagggagagggaa ggagagaagagagggaau 2820 cuuc	ggauggcucc	uguccccccg	aggcucucgc	cccuccuggg	gccccacuga	cccccggcau	2040
gugagagucc uggaggacgg guuaauuau geaacaggga accuaeccguu cagueucug uuceccugu 2280 aagaauacca guagcagcua cauggugacc augacugcu caaugacaga caucacuug 2340 cagcucgagg cugegguucu ceacgucecc gggugcgucc caguaggagaa augaggagaa 2400 acgucagggu guugggacca aucaguaug guugggaga cgggacaccu 2460 acgaagaggac ugeggacaca aucagauaug guuggaugu ceccacacuu cugeucucg 2520 cucuacgugg gggacacucug uggcggggua auugugaugu ceccacacuu cugeucucg 2520 cucuacguga gggaacucuug gaagaaaug auugucucg ceaagguguu 2520 cucuacguga aggaagagau auugucucg ceaagguau 2640 2640 ggaacaccga uggaagagga auuguagaug aacuggagga caucagagaua 2620 guuauguug geauaggaa gaaggaaaug auugucugg ggggagaagg ggggagaagg ggggagaagg uguugaagg auugucugg	aggucgcgca	acguggguaa	agucaucgac	acccuaacgu	guggcuuugc	cgaccucaug	2100
cuaucucucu ugcuggeccu guuguccugc aucaccguuc cguuccugc ugcccaggug 2280 aagaauacca guagcagcua cauggugacc aaugacugcu caaaugacag caucacuugg 2340 cagcucgagg cucgguucu ceacgucecc ggugacguc cgucgagaga aguggggaau 2400 acgucacggu guugggacca aucacgucac aacauggcug ugcgcacgac cgguccuc 2520 cucuacgugg gggacacca caucgauaug guugugaugu coccaccuu cucgucucg 2520 cucuacguga gggacaccac auuggaauga auugcuccacg caacaucacu 2640 ggaacaccaca uggcauggga auugugauga aacuaggagg caacaucac 2640 ggaacacgua ugcgcaucac caaggucauc aauugcucca caaggacaca aauaguacac 2640 ggaacacgua ugcgcaucac caaggacacac aauagacacac ggggagagg ggggagagg 2820 guuacuguuc geauuggga gaacgaggag ggggagaggag gggagaagau 2820 uuccacaaca	ggguacaucc	ccgucguagg	cgccccgcuu	aguggcgccg	ccagagcugu	cgcgcacggc	2160
aagaauacca guagcagcua cauggugacc gagugcgucc cauugacagg caucacuugg 2340 cagcucgagg cugcgguucu cacagucgcc gggugcguc cgugcgaagg aguggggaau 2400 acgucacggu guugggugc agucucgcca aacauggcug ucgggaagc cguucucg 2520 cucuacgugg gggaccucu ugggaggau auguugaugu cccagguguu caucgucucg 2580 cucuacguga gggaccucuu uggcaggguu auugcucca ucuacccugg cacaucacu 2640 ggaacaccga augauugu gacaagaaug aacuuggucg ccaaggagu caucaucau 2700 ggaacaccga uggcauggaa caugaugau aacuggucg caaggagg cauugucug 2700 ggaacacgug uggcaggaca caugaugau aacuggagga caugaugaug 2820 gucauguug gcagagacau aacacacac ugaggagga caugugaga 2820 cuucuguug gaacaggagg gaguuucagg gggagaagag 2820 280 uucuguug gaaguuucagg	gugagagucc	uggaggacgg	gguuaauuau	gcaacaggga	accuacccgg	uuuccccuuu	2220
cagcucgagg cugcgguucu ccacgucccc gggugcguc cgugcgagc aguggggaau 2400 acgucacggu guugggucc agucucgcca aacauggcug ugcggaagca cgugccucu 2520 cucuacgugg gggaccucuu ugggggguu auuuguaugu ccacaccuu cuucucucu 2520 cucuacgugg gggaccucuu ugggggguu auuugcucca ccacagguuu caucaucacu 2640 ggaacaccga acugguuug aauugcucca ccacaggcac caucaucacu 2640 ggaacaccga uggcauggaa aauugcucca ucacagggac caucaucacu 2700 ggaacacgaa uggcauggaa aauuguauc aacagggagac uuuggaggc 2760 guaacguug geuuggcau caucaucacac ggggaagga aacacagggac uuugucauc 2820 cuucuguug cegcugggu ggacggggc acacacacac uuuggaggcg uguugcacac 2820 cuucugaug cegcugggu gauugcagg acuggcacaca auugcacaca 2820 cuucugguug cegauugcag auuggc	ucuaucuucu	ugcuggcccu	guuguccugc	aucaccguuc	cggucucugc	ugcccaggug	2280
acgucacggu guugggugc agucucgcca aacauggcug ugcggacgca caucgauaug guugugaugu cegcaccuu cugcucucgca 2520 cucuacgugg gggaccucug uggcggggug augcucgcgg cecagguguu caucgucucg 2580 cegcaguacc acugguuugu gcaagaaugc aauugcucca ucuacccugg cacaucacu 2640 ggacaccga uggcaugga caugaugaug aacuggucgc ccacggcac caugauccug 2700 ggacacgga uggcaugga caugaugaug aacuggucgc caugauccug 2760 gucauguucg gcuuggcau cuucucuaug cagggagggg gggcgaaggu cauugucau 2820 cuucugcugg cegcuggggu ggacgcgggc accaccacc uuggagggg uguugcacgu 2880 uccaccaacg ugauugccg guguucagg cauggccuu auggccuu agugagaggg uuguggaggg 2940 aacaccaacg gcaguuuga cuucaaccg aacgguuuga guuccaggg 3060 eggcuugucg cuugaggauau gggggagaa gguggggagaa	aagaauacca	guagcagcua	cauggugacc	aaugacugcu	ccaaugacag	caucacuugg	2340
acgcaggguc ugcggacgca caucgauaug guugugaugu ccgcaccuu cugcucugc 2580 cucuacgugg gggaccucug uggcggggug auugcucca ccaagguguu caucgucucg 2580 ccgcaguacc acugguuugu gcaagaaugc aauugcucca ucuacccugg caccaucacu 2640 ggacaccgca uggcauggga caugaugaug aacuggucgc ccacggcac caugauccug 2700 gcguacguga ugcgaggcau auugaugaug ggggagagga uuagcaggg 2760 gucauguucg gcuuggccu cuucucuaug cagggagcgu gggcgaaaggu cauugucaug 2820 cuucugeugg ccgcuggggg gaacgegggg accaccacc uuggaggcg uguugcacu 2840 uccaccaacg gaauuggca caucaccagg cuuguucagc acuaggaccu acuaggagaa uuccuuuug 2940 aacaccaacg gcaguuggca caucaaccgu auugaccuu acuaggagagagagagagagagagagagagagagagagag	cagcucgagg	cugcgguucu	ccacgucccc	gggugcgucc	cgugcgagag	aguggggaau	2400
cucuacgung gggaccucung uggcggggung aungcucgeng cccaggungung caucgunung 2580 cegcaguacc acunggunung gcaagaaung aauungcucca ucuacccungg caccaucacu 2640 ggacaccegca uggcaunggga caungaungaung aacunggungg caungaungcung 2700 gcguacgung uggcguccc cgaggucauc aungacaucg uuagcgggg ucacungggg 2760 gucaungung gcuunggccu cuucucuaung cagggaggg gggcgaaggu cauungucgg 2820 cuucuuguug cegcuungggg ggacgegggg accaccacc uuggaaggeg uguungcacgu 2880 uccaccaacg gaguuggca caucaaccgu acuagaagaac uuuggaagaaca uuuggaagaacaacau ucacuugaacaacaac 3000 aaccggguuuu ucacggguuu aaccgcuuuu acuugucaacaacaacaacaacaacaacaacaacaacaacaacaa	acgucacggu	guugggugcc	agucucgcca	aacauggcug	ugcggcagcc	cggugcccuc	2460
ccgcaguace acugguuugu gcaagaauge aauugcucca ucuacccugg caccaucacu 2640 ggacacecgca uggcaugga caugaugau aacuggucge ccacggccac caugauccug 2700 gcguacguga ugcgcguccc cgaggucauc auagacaucg uuagcggggc ucacuggggc 2760 gucauguucg gcuuggccua cuucucuaug cagggacgu gggcgaaggu cauugucauc 2820 cuucugcugg ccgcuggggu ggacgcgggc accaccacc uuggaggcg uguugcacgu 2880 uccaccaacg ugauugccg cguguucagc acuacaccgu auugcaaug ucaccuuga 3000 accggcuuuc ucggggccuu guucuacacc aaccgcuuug acucguaggaggggggggggggggggggggggggggggg	acgcaggguc	ugcggacgca	caucgauaug	guugugaugu	ccgccaccuu	cugcucugcu	2520
ggacaccgca uggcaugga caugaugau aacuggucg ccacggaccg caugauccug 2700 gcguacguga ugcgcguccc cgaggucau auagacaucg uuagcgggg ucacugggg 2760 gucauguucg gcuuggcua cuucucuau cagggagcu gggcgaaggu cauugucau 2820 cuucugcugg cegcuggggu ggacgeggg accaccaccg uuggaggcg uguugcacg 2880 uccaccaacg ugauugccg cguguucagc cauggccuu accaccaccg uuggaagaca ucucuugaac 3000 accggcuuuc ucgggccuu guucuacacc aaccgcuuua acucguaga guguccagg 3060 cgccuguccg cuugccgcaa auucuacacc aaccgcuuuu gguggggcac ccuacaguac 3120 gaggauaau ucaccaaucc gagguucga ugugcgcaca accaccacac 3240 ccgguaggge uagucccac gagguucga cuacagaga 3300 gagacaagau ugggcacaca gaggacacacacacacacacacacacacacacacacaca	cucuacgugg	gggaccucug	uggcggggug	augcucgcgg	cccagguguu	caucgucucg	2580
geguacegua ugegeguee egaggueaue auagacaueg uuageggge ueacugggge 2760 gueauguueg geuuggeeua cuucucuaug cagggageg ggegeaaggu cauugueaue 2820 cuucugeugg cegeugggu gaacgeggge accacacce uuggaggeg uguugcacgu 2880 uccaccaacg ugauugcegg eguguucage cauggeeuu ageagaacau ucaguugau 2940 aacaccaacg geaguuggea caucaacegu acugeeuuua auugcaaua ucaguugaa 3000 accggeuuuu ugeggeeuu guucaaceg accgeuuuua guguggggaaca ceuacaacegu 3120 gaggauaaug ucaccaauce gaagguuaug aggeegaaca ceuacaaga 3180 cegguaguag ugggeacga gaagueugu ggagueeca uguacuguu caccecaaga 3240 cegguaguag ucuuccuacu gaacagacae ggagueeca ceuacacau guucggeug 3360 gaggaacagaug ucuuccuacu gaacagacae cgacceceec agggeueaca guucggeueaca 3360 <	ccgcaguacc	acugguuugu	gcaagaaugc	aauugcucca	ucuacccugg	caccaucacu	2640
gucauguucg gcuuggcuu cuucuaug caggagggu gggcgaaggu cauugucaug 2880 cuucuugcugg cegcuggggu ggacgeggge accaccaceg uuggaggcgc uguugcacgu 2880 uccaccaacg ugauugccgg cguguucage cauuggccuu agcagaacau ucagcucauu 2940 aacaccaacg gcaguuggca caucaaccgu acuugccuuga auugcaauga cuccuugaac 3000 accggcuuuc ucgeggccuu guucuacacc aacegcuuua acuucgucagg guguccaggg 3060 cgccuguccg ccugccgaa caucgaggcu uuccggauaug gguggggcac ccuaacaguac 3120 gaggauaaug ucaccaaucc agaggauaug aggccguacu gcuggcacua cccccaaag 3180 cegguagga uagucccgc gaggucugug uguggccca uuguacuguuu caccccaaa 3340 cegguaguag ugggcacgac cgacagacgu ggaggacacga gaacagacgu gaacagaacgu gaacagaacgu gaacagaacgu gaacagaacgu gaacagacgu gaacagaacgu gaacagacgu gaacagaacgu gaacagacgu gaacagacgu gaacagacgu gaacagacgu gaacagacga gaacagacgu gaacagacga gaacagacga accacaaagagaacagacgaacagaaacagaacagaaaaaa	ggacaccgca	uggcauggga	caugaugaug	aacuggucgc	ccacggccac	caugauccug	2700
cuucugcugg ccgcugggu ggacggggc accacacac uuggagggc uguugcacgu 2840 uccaccaacg ugauugccg cguguucagc cauggcccuc agcagaacau ucagcucauu 2940 aacaccaacg gcaguuggca caucaaccgu acugccuuga auugcaauga cuccuugaac 3000 accggcuuuc ucgcggccuu guucuacacc aaccgcuuua acucgucagg guguccaggg 3060 cgccuguccg ccugccgaa caucgaggcu uuccggauaag gguggggcac ccuacaguac 3120 gaggauaaug ucaccaaucc agaggauaug aggccguacu gcuggcacua ccccaaag 3180 ccgugugggg uagucccgg gaggucugug uguggcccag uguacuguuu caccccaag 3240 ccgguaguag ugggcacgac cgacagacgu ggagugcca ccuacacaug ggagagaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcac cgaccgccg aggguccau guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaag acuuguggcg cgccaccuug gaagcauccu 3420 gcugacuuca acgccagac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	gcguacguga	ugcgcguccc	cgaggucauc	auagacaucg	uuagcggggc	ucacuggggc	2760
uccaccaacgugauugccggcguguucagccauggccuuagcagaacauucagcucau2940aacaccaacggcaguuggcacaucaaccguacugccuugaauugcaaugacuccuugaac3000accggcuuucucggggccuuguucuacaccaaccgcuuuaacucgucaggguguccaggg3060cgccuguccgccugccgcaacaucgaggcuuuccggauaggguggggcacccuacaguac3120gaggauaaugucaccaauccagaggauaugaggccguacugcuggcacuacccccaaag3180ccguuguggcguaguccccgcgaggucuguguguggcccaguguacuguuucaccccaag3240ccgguaguagugggcacgaccgacagacguggagugcccaccuacacaugguucggcug3360acguggaugaacuccacugguuucaccaagacuuguggcgcgccaccuugguucggcug3480gcugacuucaacgccagcacggacuuguugugcccuacggauuguuuuaggaagcauccu3540gaugccacuuauauuuaagugugguucugggcccuggcucacaccaaagugccugguccac3540	gucauguucg	gcuuggccua	cuucucuaug	cagggagcgu	gggcgaaggu	cauugucauc	2820
aacaccaacg gcaguuggca caucaaccgu acugccuuga auugcaauga cuccuugaac 3000 accggcuuuc ucgcggccuu guucuacacc aaccgcuuua acucgucagg guguccaggg 3060 cgccuguccg ccugccgcaa caucgaggcu uuccggauag gguggggcac ccuacaguac 3120 gaggauaaug ucaccaaucc agaggauaug aggccguacu gcuggcacua cccccaaag 3180 ccguguggcg uagucccgg gaggucugug uguggcccaa uguacuguuu cacccaaag 3240 ccgguaguag ugggcacgac cgacagacgu ggaggugccca ccuacacaug gggagagaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcac cgaccgccg agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaaa acuuguggcg cgccaccuug ccgcaccaga 3420 gcugacuuca acgccagcac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	cuucugcugg	ccgcuggggu	ggacgcgggc	accaccaccg	uuggaggcgc	uguugcacgu	2880
accggcuuuc ucgcggccuu guucuacacc aaccgcuuua acucgucagg guguccaggg 3060 cgccuguccg ccugccgcaa caucgaggcu uuccggauag gguggggcac ccuacaguac 3120 gaggauaaug ucaccaaucc agaggauaug aggccguacu gcuggcacua cccccaaaag 3180 ccgugugggg uagucccgg gaggucuguug uguggcccaa uguacuguuu caccccaaa 3240 ccgguaguag ugggcacgaa cgacagacgu ggaguggcca ccuacacaug gggaggaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcacc cgaccgccgc agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaaag acuuguggcg cgccaccuug gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	uccaccaacg	ugauugccgg	cguguucagc	cauggcccuc	agcagaacau	ucagcucauu	2940
cgccuguccg ccugccgaa caucgaggcu uuccggauaa gguggggaa ccuacaguaa 3120 gaggauaaug ucaccaaucc agaggauaug aggccguacu gcuggcacua cccccaaaag 3180 ccguguggcg uagucccga gaggucugug uguggcccaa uguacuguuu caccccaaa 3240 ccgguaguag ugggcacgaa cgacagacgu ggagugccca ccuacacaug gggagagaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcacc cgaccgccgc agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaaag acuuguuggcg cgccaccuug gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	aacaccaacg	gcaguuggca	caucaacc gu	acugccuuga	auugcaauga	cuccuugaac	3000
gaggauaaug ucaccaaucc agaggauaug aggccguacu gcuggcacua cccccaaaag 3180 ccguguggcg uaguccccgc gaggucugug uguggcccaa uguacuguuu caccccaaca 3240 ccgguaguag ugggcacgac cgacagacgu ggagugccca ccuacacaug gggagagaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcacc cgaccgccgc agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaag acuuguggcg cgccaccuug ccgcaccaga 3420 gcugacuuca acgccagcac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	accggcuuuc	ucgcggccuu	guucuacacc	aaccgcuuua	acucgucagg	guguccaggg	3060
ccguguggcg uagucccgc gaggucugug uguggcccag uguacuguuu caccccagc 3240 ccgguaguag ugggcacgac cgacagacgu ggagugccca ccuacacaug gggagagaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcacc cgaccgccgc agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaag acuuguggcg cgccaccuug ccgcaccaga 3420 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	cgccuguccg	ccugccgcaa	caucgaggcu	uuccggauag	gguggggcac	ccuacaguac	3120
ccgguaguag ugggcacgac cgacagacgu ggagugccca ccuacacaug gggagagaau 3300 gagacagaug ucuuccuacu gaacagcacc cgaccgccgc agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaag acuuguggcg cgccaccuug ccgcaccaga 3420 gcugacuuca acgccagcac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	gaggauaaug	ucaccaaucc	agaggauaug	aggccguacu	gcuggcacua	cccccaaag	3180
gagacagaug ucuuccuacu gaacagcacc cgaccgccgc agggcucaug guucggcugc 3360 acguggauga acuccacugg uuucaccaag acuuguggcg cgccaccuug ccgcaccaga 3420 gcugacuuca acgccagcac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	ccguguggcg	uaguccccgc	gaggucugug	uguggcccag	uguacuguuu	caccccagc	3240
acguggauga acuccacugg uuucaccaag acuuguggc cgccaccuug ccgcaccaga 3420 gcugacuuca acgccagcac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	ccgguaguag	ugggcacgac	cgacagac gu	ggagugccca	ccuacacaug	gggagagaau	3300
gcugacuuca acgccagcac ggacuuguug ugcccuacgg auuguuuuag gaagcauccu 3480 gaugccacuu auauuaagug ugguucuggg cccuggcuca caccaaagug ccugguccac 3540	gagacagaug	ucuuccuacu	gaacagcacc	cgaccgccgc	agggcucaug	guucggcugc	3360
gaugecacuu auauuaagug ugguucuggg eecuggeuca caccaaagug eeugguecac 3540	acguggauga	acuccacugg	uuucaccaag	acuuguggcg	cgccaccuug	ccgcaccaga	3420
	gcugacuuca	acgccagcac	ggacuuguug	ugcccuacgg	auuguuuuag	gaagcauccu	3480
uacccuuaca gacucuggca uuaccccugc acagucaauu uuaccaucuu caagauaaga 3600	gaugccacuu	auauuaagug	ugguucuggg	cccuggcuca	caccaaagug	ccugguccac	3540
	uacccuuaca	gacucuggca	uuaccccugc	acagucaauu	uuaccaucuu	caagauaaga	3600

auguauguag	gggggguuga	gcacaggcuc	acggccgcau	gcaacuucac	ucguggggau	3660
cgcugcgacu	uggaggacag	ggacaggagu	cagcugucuc	cucuguugca	cucuaccacg	3720
gaaugggcca	uccugcccug	caccuacuca	gacuuacccg	cuuugucaac	uggucuucuc	3780
caccuucacc	agaacaucgu	ggacguacaa	uacauguaug	gccucucacc	ugcuaucaca	3840
aaauacgucg	uucgauggga	guggguggua	cucuuauucc	ugcucuuagc	ggacgccaga	3900
gucugcgccu	gcuuguggau	gcucaucuug	uugggccagg	ccgaagcagc	auuggagaag	3960
uuggucgucu	ugcacgcugc	gagugcggcu	aacugccaug	gccuccuaua	uuuugccauc	4020
uucuucgugg	cagcuuggca	caucaggggu	cggguggucc	ccuugaccac	cuauugccuc	4080
acuggccuau	ggcccuucug	ccuacugcuc	auggcacugc	cccggcaggc	uuaugccuau	4140
gacgcaccug	ugcacggaca	gauaggcgug	gguuuguuga	uauugaucac	ccucuucaca	4200
cucaccccgg	gguauaagac	ccuccucggc	cagugucugu	ggugguugug	cuaucuccug	4260
acccuggggg	aagccaugau	ucaggagugg	guaccaccca	ugcaggugcg	cggcggccgc	4320
gauggcaucg	cgugggccgu	cacuauauuc	ugcccgggug	ugguguuuga	cauuaccaaa	4380
uggcuuuugg	cguugcuugg	gccugcuuac	cucuuaaggg	ccgcuuugac	acaugugccg	4440
uacuucguca	gagcucacgc	ucugauaagg	guaugcgcuu	uggugaagca	gcucgcgggg	4500
gguagguaug	uucagguggc	gcuauuggcc	cuuggcaggu	ggacuggcac	cuacaucuau	4560
gaccaccuca	caccuauguc	ggacugggcc	gcuagcggcc	ugcgcgacuu	agcggucgcc	4620
guggaaccca	ucaucuucag	uccgauggag	aagaagguca	ucgucugggg	agcggagacg	4680
gcugcaugug	gggacauucu	acauggacuu	cccguguccg	cccgacucgg	ccaggagauc	4740
cuccucggcc	cagcugaugg	cuacaccucc	aaggggugga	agcuccuugc	ucccaucacu	4800
gcuuaugccc	agcaaacacg	aggccuccug	ggcgccauag	uggugaguau	gacggggcgu	4860
gacaggacag	aacaggccgg	ggaaguccaa	auccugucca	cagucucuca	guccuuccuc	4920
ggaacaacca	ucucgggggu	uuuguggacu	guuuaccacg	gagcuggcaa	caagacucua	4980
gccggcuuac	gggguccggu	cacgcagaug	uacucgagug	cugaggggga	cuugguaggc	5040
uggcccagcc	ccccugggac	caagucuuug	gagccgugca	aguguggagc	cgucgaccua	5100
uaucugguca	cgcggaacgc	ugaugucauc	ccggcucgga	gacgcgggga	caagcgggga	5160
gcauugcucu	ccccgagacc	cauuucgacc	uugaaggggu	ccucgggggg	gccggugcuc	5220
ugcccuaggg	gccacgucgu	ugggcucuuc	cgagcagcug	ugugcucucg	gggcguggcc	5280
aaauccaucg	auuucauccc	cguugagaca	cucgacguug	uuacaagguc	ucccacuuuc	5340
		2.2				

agugacaaca	gcacgccacc	ggcugugccc	cagaccuauc	aggucgggua	cuugcaugcu	5400
ccaacuggca	guggaaagag	caccaagguc	ccugucgcgu	augccgccca	gggguacaaa	5460
guacuagugc	uuaaccccuc	gguageugee	acccuggggu	uuggggcgua	ccuauccaag	5520
gcacauggca	ucaaucccaa	cauuaggacu	ggagucagga	ccgugaugac	cggggaggcc	5580
aucacguacu	ccacauaugg	caaauuucuc	gccgaugggg	gcugcgcuag	cggcgccuau	5640
gacaucauca	uaugcgauga	augccacgcu	guggaugcua	ccuccauucu	cggcaucgga	5700
acgguccuug	aucaagcaga	gacagccggg	gucagacuaa	cugugcuggc	uacggccaca	5760
cccccgggu	cagugacaac	cccccauccc	gauauagaag	agguaggccu	cgggcgggag	5820
ggugagaucc	ccuucuaugg	gagggcgauu	ccccuauccu	gcaucaaggg	agggagacac	5880
cugauuuucu	gccacucaaa	gaaaaagugu	gacgagcucg	cggcggcccu	ucggggcaug	5940
ggcuugaaug	ccguggcaua	cuauagaggg	uuggacgucu	ccauaauacc	agcucaggga	6000
gauguggugg	ucgucgccac	cgacgcccuc	augacggggu	acacuggaga	cuuugacucc	6060
gugaucgacu	gcaauguagc	ggucacccaa	gcugucgacu	ucagccugga	ccccaccuuc	6120
acuauaacca	cacagacugu	cccacaagac	gcugucucac	gcagucagcg	ccgcgggcgc	6180
acagguagag	gaagacaggg	cacuuauagg	uauguuucca	cuggugaacg	agccucagga	6240
auguuugaca	guguagugcu	uugugagugc	uacgacgcag	gggcugcgug	guacgaucuc	6300
acaccagcgg	agaccaccgu	caggcuuaga	gc guauuuca	acacgcccgg	ccuacccgug	6360
ugucaagacc	aucuugaauu	uugggaggca	guuuucaccg	gccucacaca	cauagacgcc	6420
cacuuccucu	cccaaacaaa	gcaagcgggg	gagaacuucg	cguaccuagu	agccuaccaa	6480
gcuacggugu	gcgccagagc	caaggccccu	ccccguccu	gggacgccau	guggaagugc	6540
cuggcccgac	ucaagccuac	gcuugcgggc	cccacaccuc	uccuguaccg	uuugggcccu	6600
auuaccaaug	aggucacccu	cacacacccu	gggacgaagu	acaucgccac	augcaugcaa	6660
gcugaccuug	aggucaugac	cagcacgugg	guccuagcug	gaggaguccu	ggcagccguc	6720
gccgcauauu	gccuggcgac	uggaugcguu	uccaucaucg	gccgcuugca	cgucaaccag	6780
cgagucgucg	uugcgccgga	uaaggagguc	cuguaugagg	cuuuugauga	gauggaggaa	6840
ugcgccucua	gggcggcucu	caucgaagag	gggcagcgga	uagccgagau	guugaagucc	6900
aagauccaag	gcuugcugca	gcaggccucu	aagcaggccc	aggacauaca	acccgcuaug	6960
caggcuucau	ggcccaaagu	ggaacaauuu	ugggccagac	acauguggaa	cuucauuagc	7020
ggcauccaau	accucgcagg	auugucaaca	cugccaggga	accccgcggu	ggcuuccaug	7080

aucaugggag geugguage geugguage geocauggge egeguage egeguage egeguage 7200 gueagugge ugeguaggge ugeguaggge gegeauuue gegeauuue ugeguaaggu geguaaggu 7260 auceuggaga guuuuggag gegeauuuue gegeauuue ueeauuua geacuugga 7380 geegagaage ceuuuugga aauggauga eaugeuuuu geeuuuuge eeaagggaa 7440 geegague auuggauga caggauucu geeuuuggu eeaaggaga 7500 cuuacuaaa cagaagaga ueegaagga ueegaaggag ueegaaggag aeuuggaega 7500 cuuacuaaa cagaagaga cagaagague ueegaaggag uuuggaecaa 7620 cuuacuaaaa geguacege cagaagagu ueegaagagga uuuggaecaa 7680 uucaaaaauu geguaagagg uuuuugggee gegacugga uuuuggaecaa 7800 ugegaggagea aauuuugu caaagaacu uuuugaacaag geguacaagag gegeagagaa 7800 gegeagagua	auggcauuca	gugccgcccu	caccaguccg	uugucgacca	guaccaccau	ccuucucaac	7140
auccuggaag gauauggug gagaauuuu gagaauucu ucgagaaucu gucucagga 7380 geegagaage cucuuuuu uucgaga agaugucuu gagaaugu ucgagaaugu ucaaagau ucgagaaugu ucaaagau ucgagaaugu ucaaagau ucgagaaugu ucaaagau uaauuuuu gagaaugaa acaaggaaaga caaggaaaga acaaggaa gagagaaaga caaggaaugu ucaaagaa uucaaaaauu gacuuuggaa uuggaauga acaaggaa gagagaagaa caaggaaagaa aaaauugaagaa caaggaaagaa caaggaaagaa caaggaaagaa caaggaaagaa caaggaaagaa caaggaaagaa aaaauugaagaa aaaauugaagaa aaaauugaagaa aaaauugaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa gagaaaagaa caaggaaaaagaa aaaauuucaaaaaaaaaa	aucaugggag	gcugguuagc	gucccagauc	gcaccacccg	cgggggccac	cggcuuuguc	7200
geggagaage cucuaugga agaugucauc autcuacuc cugggagucc gucucgggg 7440 geceugguge auuggaugaa cuggegggc auucugcgc gecacgugga accaggggaa 7400 cuacucacu auuggaugaa cuggaugac gecuuuuc ccagaggaa ccaguugcc 7500 cuuacuaua acgugagga gucgaugca gucgaaggau guacucgagu guacucaagga auuggauga 7620 cuuacuauaa ccagcuacu cagaagacu cacaaguugga uuacuagaga cuggaccau 7620 caugucceg gaucuuggg cagaagugg uuugcacaca cuuaagaa 7680 uucaaaaaau gguacaaggg uugugggge ggacuuga caggecuac 7740 ugacaaaagg guuguggge geacaugga uuaugacac 28ggecuaca 7800 ugcagagaga acaccuggaa gaggaccuu cuuagacaa 7800 ugcagagaga acaccuggaa guugugggg gegacuugaa ggaggaggag ggacgagaga 7920 geggagguga gecagaguga gucgaacaaga	gucaguggcc	uggugggggc	ugccgugggc	agcauaggcc	uggguaaggu	gcugguggac	7260
geocutgang unagangan cagegeogne autgangan cagegunaun geounungen ceasangan caegunaun geounungen ceasangan caegunaun geounungen ceasangan ceasangan ceasangan caegunaun geounungen ceasangan ceasangan ceasangan ceasangan ceasangan ceasangan ceasangan unacunaun ceasangan ceasangan unacunanan cunacunaun ceasangan ceasangang unuacunaun ceasangan ceasangang unuacunaun ceasangang cunacunaun ceasangang ceasangang ceasangang ceasangangang ceasangangang ceasangangang ceasangangang ceasangangangang ceasangangangangang ceasangangangangangangang ceasanganganganganganganganganganganganganga	auccuggcag	gauauggugc	gggcauuucg	ggggcccucg	ucgcauucaa	gaucaugucu	7320
ggogggguc aauggaugaa caggcuuauu geouuugcuu ccagaggaaa caegucge 7500 ccuacucacu acuggaugaa gucggaugcg ucgcagcgug ugacccaacu acuuggcuc 7500 cuuacuauaa ccagcuacu cagaagacuc acaauugga uaacugagga cugcccau 7620 ccaugcucg gauccuggcu ccgcgacgug ugggacugg uuugcaccau cugagaac 7680 uucaaaaagu gguacaaggg ugugugggcc ggcacuggg uuugcaccau cuuaucuu 7740 ugacgaggcaca acaucucugg caaauugucg cugggcuca ucaugaccac gggugccac 7800 ugcggagguga acacuuggga ggggaccuuu cuuacaagga ggggccagaac 7920 gcgcgagaguga ccacacgaa cuacaagacc gcauucugg ggggagggg ggggaggggg ggggaggggg ggggaggagg gggagaggagg gggagaggagg gggagaggagg gggagaggagg gggagagagagg gggagagagagagg gggagagagagagagagagagagagagagagagagaga	ggcgagaagc	ccucuaugga	agaugucauc	aaucuacugc	cugggauccu	gucuccggga	7380
ccuacucacu acgugacgga gucggaugcg ucgcagcgug ugacccaacu acuuggcucu 7560 cuuacuauaa ccagccuacu cagaagacuc cacaauugga uaacugagga cugcccaacu 7620 ccaugcuccg gauccuggcu ccgcgacgug ugggacuggg uuugcaccau cuugacaga 7680 uucaaaaauu ggcugaccuc uaaauuguuc cccaagcugc ccggccucce cuucaucucu 7740 ugucaaaaagg gguacaaggg ugugugggcc ggcacugga ucaugaccac gggccucaa 7800 ugcggcgcca acaucucugg caauguccgc cugggcucua ugaggaacaca agggccuaaa 7860 accugcauga acaccuggca ggggaccuuu ccuacaauu gcuacacgga gggccagaac 7920 gcggcggaaac ccccacgaa cuacaagacc gccaucugga ggguggcggc cucggaguac 7980 gcggaggguga cgcagaugg gucguacucc uaugaaacag ggguggcggc cucggaguac 7980 aaaauuccuu gccaacuac uucuccagag uuuuuucuccu ggguggacgg uugacaaucug 8040 aaaauuccuu gccaacuac aaagccguuu uuccgggaug aggucucguu cuggagaacgg ugugaagac 8100 cauagguuug caccacaca aaagccguuu uuccgggaug aggucucguu cuggauuggg 8160 cuuaauuccu augcugugg guccaacuu ccuugugaac cugagaccag ggaagagga 8220 uugagguca ugcuaacaga uccgcccac aucacggcgg agacugcgg gggaccguu 8220 uugagguca ugcuaacaga uccgcccac aucacggcgg agacugcgu ggaacaggu 8220 uugagggaca ccuuccauc ugaggcgagc uccuagaug gccagcuuu agacacugg 8340 cugcgggcca cauugacaca caaagcaac accuuagacg uggacauugg cagaccgua 8400 cugcucaugg agggcggug ggcucagaca gaccuugag ccagguuc aucggagug 8520 auucuccaag ggagggguu uccacggcc uuaccggcuu gggacaggc ugcaaaaca 8460 uuucucgagc caauggccga ggaagagac gaccuugagc ccucaauacc aucggagug 8520 augcuccca ggagcgguu uccacgggcc uuaccggcuu gggacaggc ugcaacagg gaccugaga 6520 augcuccca ggagcgguu uccacgggcc uuaccggcuu gggacaggc ugcucaaa 8580 ccgccgcucg uggaaucgu gaggagcca gauuaccaac cgccaacgg gacaguggg 8700 cuuaggcgaa gcacaaa aggcccaacaa agacccuuacaac ggagacgcg gacaguggg 8700 cuuaggcgaa gcacaaaa aggcccaacaa agacccaacaacaac gagacgggu 9700	gcccuggugg	ugggggucau	cugcgcggcc	auucugcgcc	gccacguggg	accgggggag	7440
cuuacuauaa ccagccuacu cagaagacuc cacaauugga uaacugagga cuugcacaa 7620 ccaugcuccg gauccuggcu ccgcgacgug uggacuggg uuugcacaca cuugacaga 7680 uucaaaaauu ggcugaccuc uaaauuguuc cccaagcugc ccggccuccc cuucaucucu 7740 ugcagaggcca acaucuugg ggcacuugcc ggcacuuga ucaugacaa ggccuaca 7860 ugcggggcca acaucuugg caauguccgc cuuggguuca agggaguca 7860 accugaaaa acaccuggaa ggggaccuuu ccuaucaaau gguugacac agggccaagug 7920 gcggagguga ccccacaaa cuacaagacc gcaucuuga ggguggggcg cucggaguc 7980 gcggagguga cgcagcaugg gucguacucc uauguaacag gacugagggggggggggggggg cucggaguac 7980 aaaauuccuu gccaacaaca uucuccagaa uuuuucuccu ggguggacg uuggaaaucg 8140 cuuaauuccu augcuacaga uccacagcaga agacuggggg agacuggggg ggaacagggg gga	ggcgcggucc	aauggaugaa	caggcuuauu	gccuuugcuu	ccagaggaaa	ccacgucgcc	7500
ccaugeuce gauceuggeu cegegaegug ugggaeuggg uuugeaecau cuugaeagae 7680 uucaaaaauu geugaecue uaaauuguu cecaageuge ceggeeucee cuucaucueu 7740 ugucaaaagg guucaaggg gegaecuga ucaugaecae gegeugeeu 7800 ugeggegeca acaucuugg caaugueege cugggeucua ugaggauca agggeeuaaa 7860 aceugeagaa ceceacagaa cuacaagaee gecauugg ggggaecuuu geuacaegga gggeecagaac 7920 geggagguga gecageaugg gucguacuee uauguaacag geuugaecae ugaeaauueg 8040 aaaauuccuu gecaacuac uucucaaga uuuuucuceu ggguggaegg ugaeaauueg 8100 cuuaauuceu augeuguegg guccaageuu ceuugagaac cugageegg gegageguu 8220 uugaggucca ugeuacaga uccucagea ageaceggag gegageguu gegagagg geaceggagaa geacegggga gagaecggag geacagagg geacagaggag geacagaggag geacagaggag ga	ccuacucacu	acgugacgga	gucggaugcg	ucgcagcgug	ugacccaacu	acuuggcucu	7560
uucaaaaauugecugaccueuaaauuguuccecaageugecegecuceecuucaucucu7740ugucaaaaggguucaaaggguguuguggeegecacuggeaucaugaccaegecugeeu7800ugcggegecaacaucucuuggcaaugucegecugggeucuaugaggaucaaagggecaaaa7860accugeaugaacaccuggeaggggaccuuuccuaucaauugcuacacggagggccaguge7920gegecgaaaacceccacagaacuacaagacegecaucuggaggguggegeecucggaguac7980geggaggugacgcaacuagggucguacuceuauguaacaggacugaccaeugacaaucug8040aaaauuccuugecaacuaceuucuccagaguuuuucuccuggguggacggugugcagauc8100cauagguuucaccacacacaaageeguuuuucegggaagaggucegaacugeguuggg8160cuuaauuccuaugcugacgggucccagcuucecugugaacagacugeegageaggegeuu8220uugagguccaugcuaacagauccuccagacaucacaggeggagacugegggeaggegeuu8280geacggggaucaccuccaucugaggegageuccucagugagecaguucagacegue8340cugcucauaggagggegguggguucagacagaaccugagucaagggugccguucugac8460uuucucgagecaauggeegggaagaggegaccuuagaecucaaaaacaucggagugc8520augcucccaggageggguuuccacgggecuuaccggcuugggcacgecugcuacaac8580cegeegucuuggaaucgugagaaggeegacuuacaaaggacacggegacacacgeugcuacacge8640 <td>cuuacuauaa</td> <td>ccagccuacu</td> <td>cagaagacuc</td> <td>cacaauugga</td> <td>uaacugagga</td> <td>cugccccauc</td> <td>7620</td>	cuuacuauaa	ccagccuacu	cagaagacuc	cacaauugga	uaacugagga	cugccccauc	7620
ugucaaaagg gguacaaggg ugugugggcc gcacuggca ucaugacac gcgugccac 7800 ugcggcgcca acaucucugg caauguccgc cugggcucua ugaggaucac agggccuaaa 7800 accugcauga acaccuggca ggggaccuuu cuaucaauu gcuacacgga gggccagugc 7920 gcggagguga ccccacgaa cuacaagacc gcaucugga gguuggggc cucggaucc 7980 gcggagguga cgcagcaugg gucguacucc uauguacag gacugacgac ugacaaucug 8040 aaaauuccuu gccaacuac uucuccagag uuuuucuccu ggguggacgg ugacaaucug 8100 cuuaauuccu augcugucgg gucccagcuu uucucgggau aggucucguu 2020 8220 uuuauuccu augcuacaga uccgcccac aucacggcgg agacuggggac gcgagggacu 8280 gcacggggau caccuccau ugaggcgage uccucaguga gccaguug gauuccaac 8400 cugcucaugg gagagggga accuugagc cucaauagc cguucugga 8520 <tr< td=""><td>ccaugcuccg</td><td>gauccuggcu</td><td>ccgcgacgug</td><td>ugggacuggg</td><td>uuugcaccau</td><td>cuugacagac</td><td>7680</td></tr<>	ccaugcuccg	gauccuggcu	ccgcgacgug	ugggacuggg	uuugcaccau	cuugacagac	7680
ugcggcgcca acaucucugg caauguccgc cugggcucua ugaggaucac agggccuaaa 7860 accugcauga acaccuggca ggggaccuuu ccuaucaauu gcuacacgga gggccagug 7920 gcgccgaaac ccccacgaa cuacaagacc gccaucugg ggguggcggc cucggaguac 7980 gcggagguga cgcagcaugg gucguacucc uauguacaag gacugaccac ugacaaucug 8040 aaaauuccuu gccaacuac uucuccagag uuuuucuccu ggguggacgg ugugcagauc 8100 cauagguuu caccacacc aaagccguuu uucucgggau aggucucgu 8220 uuaauuccu augcugacgg gucccagcuu cccugugaac cugagccga gcggggguu 8280 gcacggggau caccucaca ugaggcgag uccuagggg agacuggggg agacuggggu 8280 cugcgggca caccagcaac accuagaga gccagguaug ggaugcagaa 8400 cugcucaugg gaaggaggag gaccuugag ccucaauacc aucgaguc 8520 augcucccaa ggaaggg	uucaaaaauu	ggcugaccuc	uaaauuguuc	cccaagcugc	ccggccuccc	cuucaucucu	7740
accugcauga acaccugca ggggaccuuu cuaucaauu gcuacacga gggccaguac 7920 gcgccgaaac ccccacgaa cuacaagacc gcaucugga ggguggcggc cucggaguac 7980 gcggagguga cgcagcaugg gucguacucc uauguaacag gacugaccac ugacaaucug 8040 aaaauuccuu gccaacuacc uucuccagag uuuuucuccu ggguggacgg ugugcagauc 8100 cuuaauuccu augcugucgg gucccagcuu uccugggaug aggucucguu cugcguuggg 8160 cuuaauuccu augcugucgg gucccagcuu ccugugaac cugagccgg gcagagguu 8220 uugaggucca ugcuacaga ucccagccac aucacggggg agacuggggg gcgggggggg ggggaggggg gggagggggg gggagggggg gggagggggg gggaggaggagg gggaggaggagg ggaggagggg ggaggagggg ggaggaggg ggag	ugucaaaagg	gguacaaggg	ugugugggcc	ggcacuggca	ucaugaccac	gcgcugcccu	7800
gegecgaaaa ceccacgaa cuacaagace gecaucugga ggguggecge cucggaguac 7980 geggagguga egcaacuace uucuccagag uuuuuucuccu ggguggacgg uggcaacuac 1980 cauagguuug caccacacc aaagecguuu uuccgggaug agguccucguu cuggguugg 8160 cuuaauuccu augcugucgg gucccagcuu cecugugaac cugageccga egcagacgua 8220 uugaggguca ugcuacaaga uccgccacac aucacggegg agacugggg egggggggggggggggggggggggggggggggg	ugcggcgcca	acaucucugg	caauguccgc	cugggcucua	ugaggaucac	agggccuaaa	7860
geggagguga egeacauga gueguaeuee uauguaaeaa gaeugaeeaa uguaeaaueug 8040 aaaauueeuu geeaaeuaee uueueeagaa uuuuueueeu gggugaeega ugugeagaue 8100 cauagguuug eaceeaaee aaageeguuu uueegggaug aggueueguu eugeguuggg 8160 euuaauueeu augeuguegg gueeeageuu eeeugugaae eugageeega egeageguug 8220 uugaggueea ugeuaaeaga ueegeeeeae aueaeggegg agaeugegge geggegeuug 8280 geaegggau eaceuceaue ugaggeggae ueeueagua geeageuaue ageaeegue 8340 eugegggeea eeugeaeeae eeaeageaae aeeuaugaeg uggaeauggu egaugeeaae 8400 eugeucaugg agggegguu ggeueagaea gageeugagu eeaggguge eguueuggae 8460 uuueuegage eaauggeega ggaagagge gaeeuugage eeueaauaee aueggagge 8520 augeueeeea ggagegguu ueeaeggee uuaeeggeu gggeaeggee ugaeuaeaa 8580 eegeegeueg uggaauegu gaggaggeea gauuaeeaae egeeeaeegu ugeugguugu 8640 geueueeeee eeeeaagaa ggeeeegaeg eeueeeeaa ggagaegeeg gaeaguggu 8700 eugagggaga geaeeauaue agaageeeu eageaeeug eeuueaaae euuuggeea 8760	accugcauga	acaccuggca	ggggaccuuu	ccuaucaauu	gcuacacgga	gggccagugc	7920
aaaauuccuu gccaacuac uucucagag uuuuucucu ggguggacgg ugugcagauc 8100 cauagguuug cacccacac aaagccguuu uuccgggaug aggucucguu cugcguuggg 8160 cuuaauuccu augcugucgg gucccagcuu cccugugaac cugaacccga cgcagacgua 8220 uugagggaca ugcuacaaa uccgcccac aucacggcgg agacugcgg gcggcguu gggggggag gcacgagaac uccucaguga gccagcuauu agacaccguug 8340 cugcggggaa caccucauc ugaggggaac uccuaaguga gccagcuauu agacaccgucg 8340 cugcucaugg agggcggugu ggcucagaac accuuagacg uggacauggu cgaugccaac 8400 uuucucgaga caauggccga ggaagagac gaccuugaga ccucaauacc aucggagugc 8520 augcuccca ggagcgguu uccacgggcc uuaaccggcuu gggcacagc uuaaccggcuu gggcacgguu ggcucagaac gaccuugaga ccucaauacc aucggagugc 8580 ccgccgcucg uggaaucgug gaggaggcca gauuaccaac ggagaacgccg ugacuacaac 8580 gcucucccc ccccaagaa ggccccgacg ccuccccaa ggagaacgccg gacaguggu 8640 gcucucccc ccccaagaa ggccccgacg ccuccccaa ggagaacgccg gacaguggu 8700 cugaggcgaga gcaccauauc agaagcccu cagcaccgu caucaaaca cuuuggccaa 8760	gcgccgaaac	ccccacgaa	cuacaagacc	gccaucugga	ggguggcggc	cucggaguac	7980
cauagguuug caeceacac aaagceguuu uucegggaug aggueucguu cugeuuggg 8160 cuuaauueeu augeuguegg gueecageuu ceeugugaac cugaageecga cgcagaegua 8220 uugaaggueea ugeuaacaga ueegeecaca aucaeggegg agacugegge geggegeuuuggageegaacggggau caecuceauc ugaaggegage ueeucaguga geeaaguauc ageacegueg 8340 cugeugaggeea ceugeacaca ceacageaac aceuuagaeg uggaacauggu cgaugeeaac 8400 uuucuegage agggegguu ggeucagaca gaaceuugag ceacaguac cguucuggae 8460 uuucuegage caauggeegag ggaagaaga gaceuugage ceucaauace aucegague 8520 augeuceeaa ggaagegguu ueeacgggee uuaaceggeuu gggeaceggeu ugaacaaca 8580 cegeegeuug ggaauegug gaggaggeea gauuaceaac cgeecacegu ugeuugugu 8640 geucueceea ceecaagaa ggeecegaacg ceuceceaa ggaagaegeec gaeaagage ceucecaaa ggaagaegee gaeaagaa ggaagegeea gauuaceaac cgeecacegu ugeugguugu 8640 geucueceea geaceauauc agaageeceu cageaacugg ceaucaagae cuuuggeeag 8700 cugaaggagaa geaceauauc agaageecuu cageaacugg ceaucaagae cuuuuggeeag 8760	gcggagguga	cgcagcaugg	gucguacucc	uauguaacag	gacugaccac	ugacaaucug	8040
cuuaauuccu augcugucgg gucccagcuu cccugugaac cugagcccga cgcagacgua 8220 uugaggucca ugcuaacaga uccgcccac aucacggcgg agacugcgg gcgggguu caccuccauc ugaggcgac uccucaguga gccagcuauc agcaccgucg 8340 cugcgggcca ccugcaccac ccacagcaac accuaugacg uggacauggu cgaugccaac 8400 cugcucaugg agggcgguu ggcucagaca gagccugagu ccagggucc cguucuggac 8460 uuucucgagc caauggccga ggaagagac gaccuugagc ccucaauacc aucggaguc 8520 augcuccca ggagcgguu uccacgggcc uuaccggcuu gggcacggc ugacuacaac 8580 ccgccgcucg uggaaucgug gaggaggca gauuaccaac cgccaccgu ugcugguugu 8640 gcucucccc ccccaagaa ggcccgacg ccuccccaa ggagacgcc gacagggu uccaggcc cuuccccaa ggagacgca gacaggcca gauuaccaac cgccaccgu ugcugguugu 8640 gcucuccccc ccccaagaa ggccccgacg ccuccccaa ggagacgccg gacagugggu 8700 cugagcgaga gcaccauauc agaagcccu cagcaacugg ccaucaagac cuuuggccag 8760	aaaauuccuu	gccaacuacc	uucuccagag	uuuuucuccu	ggguggacgg	ugugcagauc	8100
uugagguccaugcuaacagauccgcccacaucacggcggagacugcggcgcagcguuu8280gcacggggaucaccuccaucugaggcgagcuccucagugagccagcuaucagcaccgucg8340cugcgggccaccugcaccacccacagcaacaccuaugacguggacauggucgaugccaac8400cugcucauggagggcgguguggcucagacagagccugaguccagggugccguucuggac8460uuucucgagccaauggccgaggaagaggacgaccuugagcccucaauaccaucggagugc8520augcucccaggagcggguuuccacgggccuuaccggcuugggcacggccugacuacaac8580ccgccgcucguggaaucguggaggaggccagauuaccaaccgcccaccguugcugguugu8640gcucuccccccccaagaaggccccgacgccuccccaaggagacgccggacagugggu8700cugagcgagagcaccauaucagaagcccucagcaacuggccaucaagaccuuuuggccag8760	cauagguuug	cacccacacc	aaagccguuu	uuccgggaug	aggucucguu	cugcguuggg	8160
gcacggggaucaccuccaucugaggcgagcuccucagugagccagcuaucagcaccgucg8340cugcgggccaceugcaccacccacagcaacaccuaugacguggacauggucgaugccaac8400cugcucauggagggcgguguggcucagacagagccugaguccagggugcccguucuggac8460uuucucgagccaauggccgaggaagagagcgaccuugagcccucaauaccaucggagugc8520augcuccccaggagcggguuuccacgggccuuaccggcuugggcacggccugacuacaac8580ccgccgcucguggaaucguggaggaggccagauuaccaaccgcccaccguugcugguugu8640gcucucccccccccaagaaggccccgacgccuccccaaggagacgccggacagugggu8700cugagcgagagcaccauaucagaagcccuccagcaacuggccaucaagaccuuuggccag8760	cuuaauuccu	augcugucgg	gucccagcuu	cccugugaac	cugagecega	cgcagacgua	8220
cugcugggcca ccugcaccac ccacagcaac accuaugacg uggacauggu cgauggccaac 8400 cugcucaugg agggcggugu ggcucagaca gagccugagu ccagggugcc cguucuggac 8460 uuucucgagc caauggccga ggaagagac gaccuugagc ccucaauacc aucggagugc 8520 augcucccca ggagcgguu uccacgggcc uuaccggcuu gggcacggcu ugacuacaac 8580 ccgccgcucg uggaaucgug gaggaggcca gauuaccaac cgccaccgu ugcugguugu 8640 gcucucccc ccccaagaa ggccccgacg ccuccccaa ggagacgccg gacaguggu 8700 cugagggaga gcaccauauc agaagcccuc cagcaacugg ccaucaagac cuuuggccaa 8760	uugaggucca	ugcuaacaga	uccgccccac	aucacggcgg	agacugcggc	gcggcgcuug	8280
cugcucaugg agggcggugu ggcucagaca gagccugagu ccagggugcc cguucuggac 8460 uuucucgagc caauggccga ggaagagac gaccuugagc ccucaauacc aucggagugc 8520 augcucccca ggagcgguu uccacgggcc uuaccggcuu gggcacggcu ugacuacaac 8580 ccgccgcucg uggaaucgug gaggaggcca gauuaccaac cgcccaccgu ugcugguugu 8640 gcucuccccc ccccaagaa ggccccgacg ccucccccaa ggagacgccg gacagugguu 8700 cugagggaga gcaccauauc agaagcccuc cagcaacugg ccaucaagac cuuuggccag 8760	gcacggggau	caccuccauc	ugaggcgagc	uccucaguga	gccagcuauc	agcaccgucg	8340
uuucucgagecaauggccgaggaagagaggaccuugageccucaauaceaucggague8520augcucccaggagcgguuuccacggccuuaccggcuuggcacggcuugacuacaac8580ccgccgcucguggaaucguggaggaggccagauuaccaaccgcccaccguugcugguugu8640gcucuccccccccaagaaggccccgacgccuccccaaggagacgccggacagugggu8700cugagcgagagcaccauaucagaagcccuccagcaacuggccaucaagaccuuuggccag8760	cugcgggcca	ccugcaccac	ccacagcaac	accuaugacg	uggacauggu	cgaugccaac	8400
augcuccca ggagcgguu uccacggcc uuaccggcuu gggcacggc ugacuacaa 8580 ccgccgcucg uggaaucgug gaggaggca gauuaccaac cgccaccgu ugcugguugu 8640 gcucucccc ccccaagaa ggccccgacg ccuccccaa ggagacgccg gacagugggu 8700 cugagcgaga gcaccauauc agaagcccuc cagcaacugg ccaucaagac cuuuggccag 8760	cugcucaugg	agggcggugu	ggcucagaca	gagccugagu	ccagggugcc	cguucuggac	8460
ccgccgcucg uggaaucgug gaggaggcca gauuaccaac cgcccaccgu ugcugguugu 8640 gcucucccc ccccaagaa ggccccgacg ccuccccaa ggagacgccg gacagugggu 8700 cugagcgaga gcaccauauc agaagcccuc cagcaacugg ccaucaagac cuuuggccag 8760	uuucucgagc	caauggccga	ggaagagagc	gaccuugagc	ccucaauacc	aucggagugc	8520
geueuecece ecceaagaa ggeeegaeg eeueececaa ggagaegeeg gacaguggu 8700 eugagegaga geaecauaue agaageeeue eageaaeugg eeaueaagae euuuggeeag 8760	augeucecca	ggagcggguu	uccacgggcc	uuaccggcuu	gggcacggcc	ugacuacaac	8580
cugagegaga geaceauaue agaageeeue eageaacugg eeaueaagae euuuggeeag 8760	ccgccgcucg	uggaaucgug	gaggaggcca	gauuaccaac	cgcccaccgu	ugcugguugu	8640
	gcucuccccc	ccccaagaa	ggccccgacg	ccucccccaa	ggagacgccg	gacagugggu	8700
cccccucga gcggugaugc aggcucgucc acgggggcgg gcgccgccga auccggcggu 8820	cugagcgaga	gcaccauauc	agaagcccuc	cagcaacugg	ccaucaagac	cuuuggccag	8760
	ccccccucga	gcggugaugc	aggcucgucc	acgggggcgg	gcgccgccga	auccggcggu	8820

ccgacguccc	cuggugagcc	ggcccccuca	gagacagguu	ccgccuccuc	uaugcccccc	8880
cucgaggggg	agccuggaga	uccggaccug	gagucugauc	agguagagcu	ucaaccuccc	8940
ccccaggggg	gggggguagc	ucccgguucg	ggcucggggu	cuuggucuac	uugcuccgag	9000
gaggacgaua	ccaccgugug	cugcuccaug	ucauacuccu	ggaccggggc	ucuaauaacu	9060
cccuguagcc	ccgaagagga	aaaguugcca	aucaacccuu	ugaguaacuc	gcuguugcga	9120
uaccauaaca	agguguacug	uacaacauca	aagagcgccu	cacagagggc	uaaaaaggua	9180
acuuuugaca	ggacgcaagu	gcucgacgcc	cauuaugacu	cagucuuaaa	ggacaucaag	9240
cuagcggcuu	ccaaggucag	cgcaaggcuc	cucaccuugg	aggaggcgug	ccaguugacu	9300
ccaccccauu	cugcaagauc	caaguaugga	uucggggcca	aggagguccg	cagcuugucc	9360
gggagggccg	uuaaccacau	caaguccgug	uggaaggacc	uccuggaaga	cccacaaaca	9420
ccaauuccca	caaccaucau	ggccaaaaau	gagguguucu	gcguggaccc	cgccaagggg	9480
gguaagaaac	cagcucgccu	caucguuuac	ccugaccucg	gcguccgggu	cugcgagaaa	9540
auggcccucu	augacauuac	acaaaagcuu	ccucaggcgg	uaaugggagc	uuccuauggc	9600
uuccaguacu	ccccugccca	acggguggag	uaucucuuga	aagcaugggc	ggaaaagaag	9660
gaccccaugg	guuuuucgua	ugauacccga	ugcuucgacu	caaccgucac	ugagagagac	9720
aucaggaccg	aggaguccau	auaccaggcc	ugcucccugc	ccgaggaggc	ccgcacugcc	9780
auacacucgc	ugacugagag	acuuuacgua	ggagggccca	uguucaacag	caagggucaa	9840
accugcgguu	acagacguug	ccgcgccagc	ggggugcuaa	ccacuagcau	ggguaacacc	9900
aucacaugcu	augugaaagc	ccuageggee	ugcaaggcug	cggggauagu	ugcgcccaca	9960
augcugguau	gcggcgauga	ccuaguaguc	aucucagaaa	gccaggggac	ugaggaggac	10020
gagcggaacc	ugagagccuu	cacggaggcc	augaccaggu	acucugcccc	uccuggugau	10080
cccccagac	cggaauauga	ccuggagcua	auaacauccu	guuccucaaa	ugugucugug	10140
gcguugggcc	cgcggggccg	ccgcagauac	uaccugacca	gagacccaac	cacuccacuc	10200
gcccgggcug	ccugggaaac	aguuagacac	uccccuauca	auucauggcu	gggaaacauc	10260
auccaguaug	cuccaaccau	auggguucgc	augguccuaa	ugacacacuu	cuucuccauu	10320
cucauggucc	aagacacccu	ggaccagaac	cucaacuuug	agauguaugg	aucaguauac	10380
uccgugaauc	cuuuggaccu	uccagccaua	auugagaggu	uacacgggcu	ugacgccuuu	10440
ucuaugcaca	cauacucuca	ccacgaacug	acgcgggugg	cuucagcccu	cagaaaacuu	10500
ggggcgccac	cccucagggu	guggaagagu	cgggcucgcg	cagucagggc	gucccucauc	10560

<210> 24

⟨211⟩ 11036

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA derived from the expression vector rFGR-JFH1/EGFP/GND

<400> 24

accugecceu aauagggeg aeacueegee augaaueaeu eeceugugag gaacuaeugu 60 cuucaegeag aaagegeeua geeauggegu uaguaugagu gueguaeage euceaggeee 120 ceeecueeeg ggagageeau aguggueuge ggaaceggug aguaeaeegg aauugeeggg 180 aagacugggu eeuuueuugg auaaaeeeae ueuaugeeeg geeauuuggg egugeeeeeg 240 caagacugeu ageegaguag eguuggguug egaaaggeeu ugugguaeug eeugauaggg 300 egeuugegag ugeeeeggaa ggueueguag aeegugeaee augageaeaa aueeuaaaee 360 ueaaagaaaa accaaaagaa aeaceaaeeg aegeguaaug gugageaagg gegaggageu 420 guueaeeggg guggugeeea ueeugguega geuggaeege gaeguaaaeg geeaeaaguu 480 eageguguee ggegagggeg agggegauge eaceuaegge aageugaeee ugaaguueau 540

cugcaccacc	ggcaagcugc	ccgugcccug	gcccacccuc	gugaccaccc	ugaccuacgg	600
cgugcagugc	uucagccgcu	accccgacca	caugaagcag	cacgacuucu	ucaaguccgc	660
caugcccgaa	ggcuacgucc	aggagcgcac	caucuucuuc	aaggacgacg	gcaacuacaa	720
gacccgcgcc	gaggugaagu	ucgagggcga	cacccuggug	aaccgcaucg	agcugaaggg	780
caucgacuuc	aaggaggacg	gcaacauccu	ggggcacaag	cuggaguaca	acuacaacag	840
ccacaacguc	uauaucaugg	ccgacaagca	gaagaacggc	aucaagguga	acuucaagau	900
ccgccacaac	aucgaggacg	gcagcgugca	gcucgccgac	cacuaccagc	agaacacccc	960
caucggcgac	ggccccgugc	ugcugcccga	caaccacuac	cugagcaccc	aguccgcccu	1020
gagcaaagac	cccaacgaga	agcgcgauca	caugguccug	cuggaguucg	ugaccgccgc	1080
cgggaucacu	cucggcaugg	acgagcugua	caaguaaguu	uaaacccucu	cccuccccc	1140
ccccuaacgu	uacuggccga	agccgcuugg	aauaaggccg	gugugcguuu	gucuauaugu	1200
uauuuuccac	cauauugccg	ucuuuuggca	augugagggc	ccggaaaccu	ggcccugucu	1260
ucuugacgag	cauuccuagg	ggucuuuccc	cucucgccaa	aggaaugcaa	ggucuguuga	1320
augucgugaa	ggaagcaguu	ccucuggaag	cuucuugaag	acaaacaacg	ucuguagcga	1380
cccuuugcag	gcagcggaac	ccccaccug	gcgacaggug	ccucugcggc	caaaagccac	1440
guguauaaga	uacaccugca	aaggcggcac	aaccccagug	ccacguugug	aguuggauag	1500
uuguggaaag	agucaaaugg	cucuccucaa	gcguauucaa	caaggggcug	aaggaugccc	1560
agaagguacc	ccauuguaug	ggaucugauc	uggggccucg	gugcacaugc	uuuacaugug	1620
uuuagucgag	guuaaaaaaa	cgucuaggcc	ccccgaacca	cggggacgug	guuuuccuuu	1680
gaaaaacacg	augauaccau	gagcacaaau	ccuaaaccuc	aaagaaaaac	caaaagaaac	1740
accaaccguc	gcccagaaga	cguuaaguuc	ccgggcggcg	gccagaucgu	uggcggagua	1800
uacuuguugc	cgcgcagggg	ccccagguug	ggugugcgca	cgacaaggaa	aacuucggag	1860
cggucccagc	cacgugggag	acgccagccc	auccccaaag	aucggcgcuc	cacuggcaag	1920
gccuggggaa	aaccaggucg	ccccuggccc	cuauauggga	augagggacu	cggcugggca	1980
ggauggcucc	uguccccccg	aggcucucgc	cccuccuggg	gccccacuga	ccccggcau	2040
aggucgcgca	acguggguaa	agucaucgac	acccuaacgu	guggcuuugc	cgaccucaug	2100
ggguacaucc	ccgucguagg	cgccccgcuu	aguggcgccg	ccagagcugu	cgcgcacggc	2160
gugagagucc	uggaggacgg	gguuaauuau	gcaacaggga	accuaccegg	uuuccccuuu	2220
ucuaucuucu	ugcuggcccu	guuguccugc	aucaccguuc	cggucucugc	ugcccaggug	2280
			0.100			

aagaauacca	guagcagcua	cauggugacc	aaugacugcu	ccaaugacag	caucacuugg	2340
cagcucgagg	cugcgguucu	ccacgucccc	gggugcgucc	cgugcgagag	aguggggaau	2400
acgucacggu	guugggugcc	agucucgcca	aacauggcug	ugcggcagcc	cggugcccuc	2460
acgcaggguc	ugcggacgca	caucgauaug	guugugaugu	ccgccaccuu	cugcucugcu	2520
cucuacgugg	gggaccucug	uggcggggug	augcucgcgg	cccagguguu	caucgucucg	2580
ccgcaguacc	acugguuugu	gcaagaaugc	aauugcucca	ucuacccugg	caccaucacu	2640
ggacaccgca	uggcauggga	caugaugaug	aacuggucgc	ccacggccac	caugauccug	2700
gcguacguga	ugcgcguccc	cgaggucauc	auagacaucg	uuagcggggc	ucacuggggc	2760
gucauguucg	gcuuggccua	cuucucuaug	cagggagcgu	gggcgaaggu	cauugucauc	2820
cuucugcugg	ccgcuggggu	ggacgcgggc	accaccaccg	uuggaggcgc	uguugcacgu	2880
uccaccaacg	ugauugccgg	cguguucagc	cauggcccuc	agcagaacau	ucagcucauu	2940
aacaccaacg	gcaguuggca	caucaaccgu	acugccuuga	auugcaauga	cuccuugaac	3000
accggcuuuc	uegeggeeuu	guucuacacc	aaccgcuuua	acucgucagg	guguccaggg	3060
cgccuguccg	ccugccgcaa	caucgaggcu	uuccggauag	gguggggcac	ccuacaguac	3120
gaggauaaug	ucaccaaucc	agaggauaug	aggccguacu	gcuggcacua	cccccaaag	3180
ccguguggcg	uaguccccgc	gaggucugug	uguggcccag	uguacuguuu	caccccagc	3240
ccgguaguag	ugggcacgac	cgacagacgu	ggagugccca	ccuacacaug	gggagagaau	3300
gagacagaug	ucuuccuacu	gaacagcacc	cgaccgccgc	agggcucaug	guucggcugc	3360
acguggauga	acuccacugg	uuucaccaag	acuuguggcg	cgccaccuug	ccgcaccaga	3420
gcugacuuca	acgccagcac	ggacuuguug	ugcccuacgg	auuguuuuag	gaagcauccu	3480
gaugccacuu	auauuaagug	ugguucuggg	cccuggcuca	caccaaagug	ccugguccac	3540
uacccuuaca	gacucuggca	uuaccccugc	acagucaauu	uuaccaucuu	caagauaaga	3600
auguauguag	gggggguuga	gcacaggcuc	acggccgcau	gcaacuucac	ucguggggau	3660
cgcugcgacu	uggaggacag	ggacaggagu	cagcugucuc	cucuguugca	cucuaccacg	3720
gaaugggcca	uccugcccug	caccuacuca	gacuuacccg	cuuugucaac	uggucuucuc	3780
caccuucacc	agaacaucgu	ggacguacaa	uacauguaug	gccucucacc	ugcuaucaca	3840
aaauacgucg	uucgauggga	guggguggua	cucuuauucc	ugcucuuagc	ggacgccaga	3900
gucugcgccu	gcuuguggau	gcucaucuug	uugggccagg	ccgaagcagc	auuggagaag	3960
uuggucgucu	ugcacgcugc	gagugcggcu	aacugccaug	gccuccuaua	uuuugccauc	4020

uucuucgugg	cagcuuggca	caucaggggu	cggguggucc	ccuugaccac	cuauugccuc	4080
acuggccuau	ggcccuucug	ccuacugcuc	auggcacugc	cccggcaggc	uuaugccuau	4140
gacgcaccug	ugcacggaca	gauaggcgug	gguuuguuga	uauugaucac	ccucuucaca	4200
cucaccccgg	gguauaagac	ccuccucggc	cagugucugu	ggugguugug	cuaucuccug	4260
acccuggggg	aagccaugau	ucaggagugg	guaccaccca	ugcaggugcg	cggcggccgc	4320
gauggcaucg	cgugggccgu	cacuauauuc	ugcccgggug	ugguguuuga	cauuaccaaa	4380
uggcuuuugg	cguugcuugg	gccugcuuac	cucuuaaggg	ccgcuuugac	acaugugccg	4440
uacuucguca	gagcucacgc	ucugauaagg	guaugcgcuu	uggugaagca	gcucgcgggg	4500
gguagguaug	uucagguggc	gcuauuggcc	cuuggcaggu	ggacuggcac	cuacaucuau	4560
gaccaccuca	caccuauguc	ggacugggcc	gcuagcggcc	ugcgcgacuu	agcggucgcc	4620
guggaaccca	ucaucuucag	uccgauggag	aagaagguca	ucgucugggg	agcggagacg	4680
gcugcaugug	gggacauucu	acauggacuu	cccguguccg	cccgacucgg	ccaggagauc	4740
cuccucggcc	cagcugaugg	cuacaccucc	aaggggugga	agcuccuugc	ucccaucacu	4800
gcuuaugccc	agcaaacacg	aggccuccug	ggcgccauag	uggugaguau	gacggggcgu	4860
gacaggacag	aacaggccgg	ggaaguccaa	auccugucca	cagucucuca	guccuuccuc	4920
ggaacaacca	ucucgggggu	uuuguggacu	guuuaccacg	gagcuggcaa	caagacucua	4980
gccggcuuac	gggguccggu	cacgcagaug	uacucgagug	cugaggggga	cuugguaggc	5040
uggcccagcc	ccccugggac	caagucuuug	gagccgugca	aguguggagc	cgucgaccua	5100
uaucugguca	cgcggaacgc	ugaugucauc	ccggcucgga	gacgcgggga	caagcgggga	5160
gcauugcucu	ccccgagacc	cauuucgacc	uugaaggggu	ccucgggggg	gccggugcuc	5220
ugcccuaggg	gccacgucgu	ugggcucuuc	cgagcagcug	ugugcucucg	gggcguggcc	5280
aaauccaucg	auuucauccc	cguugagaca	cucgacguug	uuacaagguc	ucccacuuuc	5340
agugacaaca	gcacgccacc	ggcugugccc	cagaccuauc	aggucgggua	cuugcaugcu	5400
ccaacuggca	guggaaagag	caccaagguc	ccugucgcgu	augccgccca	gggguacaaa	5460
guacuagugc	uuaaccccuc	gguagcugcc	acccuggggu	uuggggcgua	ccuauccaag	5520
gcacauggca	ucaaucccaa	cauuaggacu	ggagucagga	ccgugaugac	cggggaggcc	5580
aucacguacu	ccacauaugg	caaauuucuc	gccgaugggg	gcugcgcuag	cggcgccuau	5640
gacaucauca	uaugcgauga	augccacgcu	guggaugcua	ccuccauucu	cggcaucgga	5700
acgguccuug	aucaagcaga	gacagccggg	gucagacuaa	cugugcuggc	uacggccaca	5760

cccccgggu	cagugacaac	ccccauccc	gauauagaag	agguaggccu	cgggcgggag	5820
ggugagaucc	ccuucuaugg	gagggcgauu	ccccuauccu	gcaucaaggg	agggagacac	5880
cugauuuucu	gccacucaaa	gaaaaagugu	gacgagcucg	cggcggcccu	ucggggcaug	5940
ggcuugaaug	ccguggcaua	cuauagaggg	uuggacgucu	ccauaauacc	agcucaggga	6000
gauguggugg	ucgucgccac	cgacgcccuc	augacggggu	acacuggaga	cuuugacucc	6060
gugaucgacu	gcaauguagc	ggucacccaa	gcugucgacu	ucagccugga	ccccaccuuc	6120
acuauaacca	cacagacugu	cccacaagac	gcugucucac	gcagucagcg	ccgcgggcgc	6180
acagguagag	gaagacaggg	cacuuauagg	uauguuucca	cuggugaacg	agccucagga	6240
auguuugaca	guguagugcu	uugugagugc	uacgacgcag	gggcugcgug	guacgaucuc	6300
acaccagcgg	agaccaccgu	caggcuuaga	gcguauuuca	acacgcccgg	ccuacccgug	6360
ugucaagacc	aucuugaauu	uugggaggca	guuuucaccg	gccucacaca	cauagacgcc	6420
cacuuccucu	cccaaacaaa	gcaagcgggg	gagaacuucg	cguaccuagu	agccuaccaa	6480
gcuacggugu	gcgccagagc	caaggccccu	ccccguccu	gggacgccau	guggaagugc	6540
cuggcccgac	ucaagccuac	gcuugcgggc	cccacaccuc	uccuguaccg	uuugggcccu	6600
auuaccaaug	aggucacccu	cacacacccu	gggacgaagu	acaucgccac	augcaugcaa	6660
gcugaccuug	aggucaugac	cagcacgugg	guccuagcug	gaggaguccu	ggcagccguc	6720
gccgcauauu	gccuggcgac	uggaugcguu	uccaucaucg	gccgcuugca	cgucaaccag	6780
cgagucgucg	uugcgccgga	uaaggagguc	cuguaugagg	cuuuugauga	gauggaggaa	6840
ugcgccucua	gggcggcucu	caucgaagag	gggcagcgga	uagccgagau	guugaagucc	6900
aagauccaag	gcuugcugca	gcaggccucu	aagcaggccc	aggacauaca	acccgcuaug	6960
caggcuucau	ggcccaaagu	ggaacaauuu	ugggccagac	acauguggaa	cuucauuagc	7020
ggcauccaau	accucgcagg	auugucaaca	cugccaggga	accccgcggu	ggcuuccaug	7080
auggcauuca	gugccgcccu	caccaguccg	uugucgacca	guaccaccau	ccuucucaac	7140
aucaugggag	gcugguuagc	gucccagauc	gcaccacccg	cgggggccac	cggcuuuguc	7200
gucaguggcc	uggugggggc	ugccgugggc	agcauaggcc	uggguaaggu	gcugguggac	7260
auccuggcag	gauauggugc	gggcauuucg	ggggcccucg	ucgcauucaa	gaucaugucu	7320
ggcgagaagc	ccucuaugga	agaugucauc	aaucuacugc	cugggauccu	gucuccggga	7380
gcccuggugg	ugggggucau	cugcgcggcc	auucugcgcc	gccacguggg	accgggggag	7440
ggcgcggucc	aauggaugaa	caggcuuauu	gccuuugcuu	ccagaggaaa	ccacgucgcc	7500
		_	E 100			

ccuacucacu	acgugacgga	gucggaugcg	ucgcagcgug	ugacccaacu	acuuggcucu	7560
cuuacuauaa	ccagccuacu	cagaagacuc	cacaauugga	uaacugagga	cugccccauc	7620
ccaugcuccg	gauccuggcu	ccgcgacgug	ugggacuggg	uuugcaccau	cuugacagac	7680
uucaaaaauu	ggcugaccuc	uaaauuguuc	cccaagcugc	ceggecuece	cuucaucucu	7740
ugucaaaagg	gguacaaggg	ugugugggcc	ggcacuggca	ucaugaccac	gcgcugcccu	7800
ugcggcgcca	acaucucugg	caauguccgc	cugggcucua	ugaggaucac	agggccuaaa	7860
accugcauga	acaccuggca	ggggaccuuu	ccuaucaauu	gcuacacgga	gggccagugc	7920
gcgccgaaac	ccccacgaa	cuacaagacc	gccaucugga	ggguggcggc	cucggaguac	7980
gcggagguga	cgcagcaugg	gucguacucc	uauguaacag	gacugaccac	ugacaaucug	8040
aaaauuccuu	gccaacuacc	uucuccagag	uuuuucuccu	ggguggacgg	ugugcagauc	8100
cauagguuug	cacccacacc	aaagccguuu	uuccgggaug	aggucucguu	cugcguuggg	8160
cuuaauuccu	augcugucgg	gucccagcuu	cccugugaac	cugagcccga	cgcagacgua	8220
uugaggucca	ugcuaacaga	uccgccccac	aucacggcgg	agacugcggc	gcggcgcuug	8280
gcacggggau	caccuccauc	ugaggcgagc	uccucaguga	gccagcuauc	agcaccgucg	8340
cugcgggcca	ccugcaccac	ccacagcaac	accuaugacg	uggacauggu	cgaugccaac	8400
cugcucaugg	agggcggugu	ggcucagaca	gagccugagu	ccagggugcc	cguucuggac	8460
uuucucgagc	caauggccga	ggaagagagc	gaccuugagc	ccucaauacc	aucggagugc	8520
augcucccca	ggagcggguu	uccacgggcc	uuaccggcuu	gggcacggcc	ugacuacaac	8580
ccgccgcucg	uggaaucgug	gaggaggcca	gauuaccaac	cgcccaccgu	ugcugguugu	8640
gcucuccccc	ccccaagaa	ggccccgacg	ccuccccaa	ggagacgccg	gacagugggu	8700
cugagcgaga	gcaccauauc	agaagcccuc	cagcaacugg	ccaucaagac	cuuuggccag	8760
cccccucga	gcggugaugc	aggcucgucc	acgggggcgg	gcgccgccga	auccggcggu	8820
ccgacguccc	cuggugagcc	ggcccccuca	gagacagguu	ccgccuccuc	uaugcccccc	8880
cucgaggggg	agccuggaga	uccggaccug	gagucugauc	agguagagcu	ucaaccuccc	8940
ccccaggggg	gggggguagc	ucccgguucg	ggcucggggu	cuuggucuac	uugcuccgag	9000
gaggacgaua	ccaccgugug	cugcuccaug	ucauacuccu	ggaccggggc	ucuaauaacu	9060
cccuguagcc	ccgaagagga	aaaguugcca	aucaacccuu	ugaguaacuc	gcuguugcga	9120
uaccauaaca	agguguacug	uacaacauca	aagagcgccu	cacagagggc	uaaaaaggua	9180
acuuuugaca	ggacgcaagu	gcucgacgcc	cauuaugacu	cagucuuaaa	ggacaucaag	9240

cuageggeuu	ccaaggucag	cgcaaggcuc	cucaccuugg	aggaggcgug	ccaguugacu	9300
ccaccccauu	cugcaagauc	caaguaugga	uucggggcca	aggagguccg	cagcuugucc	9360
gggagggccg	uuaaccacau	caaguccgug	uggaaggacc	uccuggaaga	cccacaaaca	9420
ccaauuccca	caaccaucau	ggccaaaaau	gagguguucu	gcguggaccc	cgccaagggg	9480
gguaagaaac	cagcucgccu	caucguuuac	ccugaccucg	gcguccgggu	cugcgagaaa	9540
auggcccucu	augacauuac	acaaaagcuu	ccucaggcgg	uaaugggagc	uuccuauggc	9600
uuccaguacu	ccccugccca	acggguggag	uaucucuuga	aagcaugggc	ggaaaagaag	9660
gaccccaugg	guuuuucgua	ugauacccga	ugcuucgacu	caaccgucac	ugagagagac	9720
aucaggaccg	aggaguccau	auaccaggcc	ugcucccugc	ccgaggaggc	ccgcacugcc	9780
auacacucgc	ugacugagag	acuuuacgua	ggagggccca	uguucaacag	caagggucaa	9840
accugcgguu	acagacguug	ccgcgccagc	ggggugcuaa	ccacuagcau	ggguaacacc	9900
aucacaugcu	augugaaagc	ccuagcggcc	ugcaaggcug	cggggauagu	ugcgcccaca	9960
augcugguau	gcggcaauga	ccuaguaguc	aucucagaaa	gccaggggac	ugaggaggac	10020
gagcggaacc	ugagagccuu	cacggaggcc	augaccaggu	acucugcccc	uccuggugau	10080
cccccagac	cggaauauga	ccuggagcua	auaacauccu	guuccucaaa	ugugucugug	10140
gcguugggcc	cgcggggccg	ccgcagauac	uaccugacca	gagacccaac	cacuccacuc	10200
gcccgggcug	ccugggaaac	aguuagacac	uccccuauca	auucauggcu	gggaaacauc	10260
auccaguaug	cuccaaccau	auggguucgc	augguccuaa	ugacacacuu	cuucuccauu	10320
cucauggucc	aagacacccu	ggaccagaac	cucaacuuug	agauguaugg	aucaguauac	10380
uccgugaauc	cuuuggaccu	uccagccaua	auugagaggu	uacacgggcu	ugacgccuuu	10440
ucuaugcaca	cauacucuca	ccacgaacug	acgcgggugg	cuucagcccu	cagaaaacuu	10500
ggggcgccac	cccucagggu	guggaagagu	cgggcucgcg	cagucagggc	gucccucauc	10560
ucccguggag	ggaaagcggc	cguuugcggc	cgauaucucu	ucaauugggc	ggugaagacc	10620
aagcucaaac	ucacuccauu	gccggaggcg	cgccuacugg	acuuauccag	uugguucacc	10680
gucggcgccg	gcgggggcga	cauuuuucac	agcgugucgc	gcgcccgacc	ccgcucauua	10740
cucuucggcc	uacuccuacu	uuucguaggg	guaggccucu	uccuacuccc	cgcucgguag	10800
agcggcacac	acuagguaca	cuccauagcu	aacuguuccu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	10860
uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uucuuuuuu	uuuuuuccc	ucuuucuucc	cuucucaucu	10920
uauucuacuu	ucuuucuugg	uggcuccauc	uuagcccuag	ucacggcuag	cugugaaagg	10980

uccgugagec geaugaeuge agagagu gee guaaeuggue ucucugeaga ucaugu

11036

<210> 25

<211> 11876

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA derived from the expression vector rFGR-JFH1/SEAP

<400> 25

accugececu aauaggggeg acacuee gee augaaucacu eeccugugag gaacuacugu 60 cuucacgcag aaagcgccua gccauggcgu uaguaugagu gucguacagc cuccaggccc 120 cccccucccg ggagagccau aguggucugc ggaaccggug aguacaccgg aauugccggg 180 aagacugggu ccuuucuugg auaaacccac ucuaugcccg gccauuuggg cgugcccccg 240 caagacugcu agccgaguag cguuggguug cgaaaggccu ugugguacug ccugauaggg 300 cgcuugcgag ugccccggga ggucucguag accgugcacc augagcacaa auccuaaacc 360 ucaaagaaaa accaaaagaa acaccaa.ccg acgcguaaug cugcugcugc ugcugcugcu 420 gggccugagg cuacagcucu cccugggcau caucccaguu gaggaggaga acccggacuu 480 cuggaaccgc gaggcagccg aggccculggg ugccgccaag aagcugcagc cugcacagac 540 agccgccaag aaccucauca ucuucculggg cgaugggaug ggggugucua cggugacagc 600 ugccaggauc cuaaaagggc agaagaa.gga caaacugggg ccugagauac cccuggccau 660 ggaccgcuuc ccauaugugg cucuguccaa gacauacaau guagacaaac augugccaga 720 caguggagec acagecaegg ceuaceugug eggggueaag ggeaaeuuce agaecauugg 780 cuugagugca geegeeegeu uuaacea.gug caacaegaca egeggeaaeg aggueaueue 840 cgugaugaau cgggccaaga aagcagggaa gucaguggga gugguaacca ccacacgagu 900 geageaegee uegeeageeg geaccuaege ceacaeggug aacegeaaeu gguaeuegga 960

cgccgacgug	ccugccucgg	cccgccagga	ggggugccag	gacaucgcua	cgcagcucau	1020
cuccaacaug	gacauugacg	ugauccuagg	uggaggccga	aaguacaugu	uucgcauggg	1080
aaccccagac	ccugaguacc	cagaugacua	cagccaaggu	gggaccaggc	uggacgggaa	1140
gaaucuggug	caggaauggc	uggcgaagcg	ccagggugcc	cgguaugugu	ggaaccgcac	1200
ugagcucaug	caggcuuccc	uggacccguc	ugugacccau	cucauggguc	ucuuugagcc	1260
uggagacaug	aaauacgaga	uccaccgaga	cuccacacug	gaccccuccc	ugauggagau	1320
gacagaggcu	gcccugcgcc	ugcugagcag	gaacccccgc	ggcuucuucc	ucuucgugga	1380
ggguggucgc	aucgaccaug	gucaucauga	aagcagggcu	uaccgggcac	ugacugagac	1440
gaucauguuc	gacgacgcca	uugagagggc	gggccagcuc	accagcgagg	aggacacgcu	1500
gagccucguc	acugccgacc	acucccacgu	cuucuccuuc	ggaggcuacc	cccugcgagg	1560
gagcuccauc	uucgggcugg	ccccuggcaa	ggcccgggac	aggaaggccu	acacgguccu	1620
ccuauacgga	aacgguccag	gcuaugugcu	caaggacggc	gcccggccgg	auguuaccga	1680
gagcgagagc	gggagccccg	aguaucggca	gcagucagca	gugccccugg	acgaagagac	1740
ccacgcaggc	gaggacgugg	cgguguucgc	gcgcggcccg	caggcgcacc	ugguucacgg	1800
cgugcaggag	cagaccuuca	uagcgcacgu	cauggccuuc	gccgccugcc	uggagcccua	1860
caccgccugc	gaccuggcgc	ccccgccgg	caccaccgac	gccgcgcacc	cggguuacuc	1920
uagagucggg	gcggccggcc	gcuucgagca	gacaugaguu	uaaacccucu	cccucccccc	1980
ccccuaacgu	uacuggccga	agccgcuugg	aauaaggccg	gugugcguuu	gucuauaugu	2040
uauuuuccac	cauauugccg	ucuuuuggca	augugagggc	ccggaaaccu	ggcccugucu	2100
ucuugacgag	cauuccuagg	ggucuuuccc	cucucgccaa	aggaaugcaa	ggucuguuga	2160
augucgugaa	ggaagcaguu	ccucuggaag	cuucuugaag	acaaacaacg	ucuguagcga	2220
cccuuugcag	gcagcggaac	ccccaccug	gcgacaggug	ccucugcggc	caaaagccac	2280
guguauaaga	uacaccugca	aaggcggcac	aaccccagug	ccacguugug	aguuggauag	2340
uuguggaaag	agucaaaugg	cucuccucaa	gcguauucaa	caaggggcug	${\tt aaggaugccc}$	2400
agaagguacc	ccauuguaug	ggaucugauc	uggggccucg	gugcacaugc	uuuacaugug	2460
uuuagucgag	guuaaaaaaa	cgucuaggcc	ccccgaacca	cggggacgug	guuuuccuuu	2520
gaaaaacacg	augauaccau	gagcacaaau	ccuaaaccuc	aaagaaaaac	caaaagaaac	2580
accaaccguc	gcccagaaga	cguuaaguuc	ccgggcggcg	gccagaucgu	uggcggagua	2640
uacuuguugc	cgcgcagggg	ccccagguug	ggugugcgca	cgacaaggaa	aacuucggag	2700

cggucccagc	cacgugggag	acgccagccc	auccccaaag	aucggcgcuc	cacuggcaag	2760
gccuggggaa	aaccaggucg	ccccuggccc	cuauauggga	augagggacu	cggcugggca	2820
ggauggcucc	ugucccccg	aggcucucgc	cccuccuggg	gccccacuga	ccccggcau	2880
aggucgcgca	acguggguaa	agucaucgac	acccuaacgu	guggcuuugc	cgaccucaug	2940
ggguacaucc	ccgucguagg	cgcccgcuu	aguggcgccg	ccagagcugu	cgcgcacggc	3000
gugagagucc	uggaggacgg	gguuaauuau	gcaacaggga	accuacccgg	uuuccccuuu	3060
ucuaucuucu	ugcuggcccu	guuguccugc	aucaccguuc	cggucucugc	ugcccaggug	3120
aagaauacca	guagcagcua	cauggugacc	aaugacugcu	ccaaugacag	caucacuugg	3 1 80
cagcucgagg	cugcgguucu	ccacgucccc	gggugcgucc	cgugcgagag	aguggggaau	3240
acgucacggu	guugggugcc	agucucgcca	aacauggcug	ugcggcagcc	cggugcccuc	3300
acgcaggguc	ugcggacgca	caucgauaug	guugugaugu	ccgccaccuu	cugcucugcu	3360
cucuacgugg	gggaccucug	uggcggggug	augcucgcgg	cccagguguu	caucgucucg	3 4 20
ccgcaguacc	acugguuugu	gcaagaaugc	aauugcucca	ucuacccugg	caccaucacu	3 4 80
ggacaccgca	uggcauggga	caugaugaug	aacuggucgc	ccacggccac	caugauccug	3540
gcguacguga	ugcgcguccc	cgaggucauc	auagacaucg	uuagcggggc	ucacuggggc	3600
gucauguucg	gcuuggccua	cuucucuaug	cagggagcgu	gggcgaaggu	cauugucauc	3660
cuucugcugg	ccgcuggggu	ggacgcgggc	accaccaccg	uuggaggcgc	uguugcacgu	3720
uccaccaacg	ugauugccgg	cguguucagc	cauggcccuc	agcagaacau	ucagcucauu	3780
aacaccaacg	gcaguuggca	caucaaccgu	acugccuuga	auugcaauga	cuccuugaac	3840
accggcuuuc	ucgcggccuu	guucuacacc	aaccgcuuua	acucgucagg	guguccaggg	3900
cgccuguccg	ccugccgcaa	caucgaggcu	uuccggauag	gguggggcac	ccuacaguac	3960
gaggauaaug	ucaccaaucc	agaggauaug	aggccguacu	gcuggcacua	cccccaaag	4020
ccguguggcg	uaguccccgc	gaggucugug	uguggcccag	uguacuguuu	caccccagc	4080
ccgguaguag	ugggcacgac	cgacagacgu	ggagugccca	ccuacacaug	gggagagaau	4140
gagacagaug	ucuuccuacu	gaacagcacc	cgaccgccgc	agggcucaug	guucggcugc	4200
acguggauga	acuccacugg	uuucaccaag	acuuguggcg	cgccaccuug	ccgcaccaga	4260
gcugacuuca	acgccagcac	ggacuuguug	ugcccuacgg	auuguuuuag	gaagcauccu	4320
gaugccacuu	auauuaagug	ugguucuggg	cccuggcuca	caccaaagug	ccugguccac	4380
uacecuuaca	gacucuggca	uuaccccugc	acagucaauu	uuaccaucuu	caagauaaga	4440
		_	0.100			

auguauguag gggggguuga gcacaggcuc acggccgcau gcaacuucac ucguggggau 4500 cgcugcgacu uggaggacag ggacaggagu cagcugucuc cucuguugca cucuaccacg 4560 gaaugggcca uccugcccug caccuacuca gacuuacccg cuuugucaac uggucuucuc 4620 caccuucacc agaacaucgu ggacguacaa uacauguaug gccucucacc ugcuaucaca 4680 aaauacgucg uucgauggga guggguggua cucuuauucc ugcucuuagc ggacgccaga 4740 gucugegecu geuuguggau geueaueuug uugggeeagg eegaageage auuggagaag 4800 uuggucgucu ugcacgcugc gagugcggcu aacugccaug gccuccuaua uuuugccauc 4860 uucuucgugg cagcuuggca caucaggggu cggguggucc ccuugaccac cuauugccuc 4920 acuggecuau ggeceuucug ecuacugeue auggeacuge eeeggeagge uuaugecuau 4980 gacgcaccug ugcacggaca gauaggcgug gguuuguuga uauugaucac ccucuucaca 5040 cucaccccgg gguauaagac ccuccucggc cagugucugu ggugguugug cuaucuccug 5100 acccuggggg aagccaugau ucaggagugg guaccaccca ugcaggugcg cggcggccgc 5160 gauggcaucg cgugggccgu cacuauauuc ugcccgggug ugguguuuga cauuaccaaa 5220 uggcuuuugg cguugcuugg gccugcuuac cucuuaaggg ccgcuuugac acaugugccg 5280 uacuucguca gagcucacgc ucugauaagg guaugcgcuu uggugaagca gcucgcgggg 5340 gguagguaug uucagguggc gcuauuggcc cuuggcaggu ggacuggcac cuacaucuau 5400 gaccaccuca caccuauguc ggacugggcc gcuagcggcc ugcgcgacuu agcggucgcc 5460 guggaaccca ucaucuucag uccgauggag aagaagguca ucgucugggg agcggagacg 5520 gcugcaugug gggacauucu acauggacuu cccguguccg cccgacucgg ccaggagauc 5580 cuccucggee cageugaugg cuacaceuce aaggggugga ageueeuuge ucccaucaeu 5640 gcuuaugccc agcaaacacg aggccuccug ggcgccauag uggugaguau gacggggcgu 5700 gacaggacag aacaggccgg ggaaguccaa auccugucca cagucucuca guccuuccuc 57.60 ggaacaacca ucucgggggu uuuguggacu guuuaccacg gagcuggcaa caagacucua 5820 gccggcuuac gggguccggu cacgcagaug uacucgagug cugaggggga cuugguaggc 5880 uggcccagec ceccugggae caagucuuug gageegugea aguguggage eguegaeeua 5940 uaucugguca cgcggaacgc ugaugucauc ccggcucgga gacgcgggga caagcgggga 6000 gcauugcucu ccccgagacc cauuucgacc uugaaggggu ccucgggggg gccggugcuc 6060 ugocouaggg gocacguegu ugggoueuuc egageageug ugugeueueg gggeguggee 6120 аааиссаису аичисаиссе супидадаса сисдасупиу пиасаадуис иссеасиние 6180

agugacaaca	gcacgccacc	ggcugugccc	cagaccuauc	aggucgggua	cuugcaugcu	6240
ccaacuggca	guggaaagag	caccaagguc	ccugucgcgu	augccgccca	gggguacaaa	6300
guacuagugc	uuaaccccuc	gguagcugcc	acccuggggu	uuggggcgua	ccuauccaag	6360
gcacauggca	ucaaucccaa	cauuaggacu	ggagucagga	ccgugaugac	cggggaggcc	6420
aucacguacu	ccacauaugg	caaauuucuc	gccgaugggg	gcugcgcuag	cggcgccuau	6480
gacaucauca	uaugcgauga	augccacgcu	guggaugcua	ccuccauucu	cggcaucgga	6540
acgguccuug	aucaagcaga	gacagccggg	gucagacuaa	cugugcuggc	uacggccaca	6600
cccccgggu	cagugacaac	ccccauccc	gauauagaag	agguaggccu	cgggcgggag	6660
ggugagaucc	ccuucuaugg	gagggcgauu	ccccuauccu	gcaucaaggg	agggagacac	6720
cugauuuucu	gccacucaaa	gaaaaagugu	gacgagcucg	cggcggcccu	ucggggcaug	6780
ggcuugaaug	ccguggcaua	cuauagaggg	uuggacgucu	ccauaauacc	agcucaggga	6840
gauguggugg	ucgucgccac	cgacgcccuc	augacggggu	acacuggaga	cuuugacucc	6900
gugaucgacu	gcaauguagc	ggucacccaa	gcugucgacu	ucagccugga	ccccaccuuc	6960
acuauaacca	cacagacugu	cccacaagac	gcugucucac	gcagucagcg	ccgcgggcgc	7020
acagguagag	gaagacaggg	cacuuauagg	uauguuucca	cuggugaacg	agccucagga	7080
auguuugaca	guguagugcu	uugugagugc	uacgacgcag	gggcugcgug	guacgaucuc	7140
acaccagcgg	agaccaccgu	caggcuuaga	gcguauuuca	acacgcccgg	ccuacccgug	7200
ugucaagacc	aucuugaauu	uugggaggca	guuuucaccg	gccucacaca	cauagacgcc	7260
cacuuccucu	cccaaacaaa	gcaagcgggg	gagaacuucg	cguaccuagu	agccuaccaa	7320
gcuacggugu	gcgccagagc	caaggccccu	ccccguccu	gggacgccau	guggaagugc	7380
cuggcccgac	ucaagccuac	gcuugcgggc	cccacaccuc	uccuguaccg	uuugggcccu	7440
auuaccaaug	aggucacccu	cacacacccu	gggacgaagu	acaucgccac	augcaugcaa	7500
gcugaccuug	aggucaugac	cagcacgugg	guccuagcug	gaggaguccu	ggcagccguc	7560
gccgcauauu	gccuggcgac	uggaugcguu	uccaucaucg	gccgcuugca	cgucaaccag	7620
cgagucgucg	uugcgccgga	uaaggagguc	cuguaugagg	cuuuugauga	gauggaggaa	7680
ugcgccucua	gggcggcucu	caucgaagag	gggcagcgga	uagccgagau	guugaagucc	7740
aagauccaag	gcuugcugca	gcaggccucu	aagcaggccc	aggacauaca	acccgcuaug	7800
caggcuucau	ggcccaaagu	ggaacaauuu	ugggccagac	acauguggaa	cuucauuagc	7860
ggcauccaau	accucgcagg	auugucaaca	cugccaggga	accccgcggu	ggcuuccaug	7920

auggcauuca	gugccgcccu	caccaguccg	uugucgacca	g⊔accaccau	ccuucucaac	7980
aucaugggag	gcugguuagc	gucccagauc	gcaccacccg	cgggggccac	cggcuuuguc	8040
gucaguggcc	uggugggggc	ugccgugggc	agcauaggcc	uggguaaggu	gcugguggac	8100
auccuggcag	gauauggugc	gggcauuucg	ggggcccucg	ucgcauucaa	gaucaugucu	8160
ggcgagaagc	ccucuaugga	agaugucauc	aaucuacugc	cugggauccu	gucuccggga	8220
gcccuggugg	ugggggucau	cugcgcggcc	auucugcgcc	gccacguggg	accgggggag	8280
ggcgcggucc	aauggaugaa	caggcuuauu	gccuuugcuu	ccagaggaaa	ccacgucgcc	8340
ccuacucacu	acgugacgga	gucggaugcg	ucgcagcgug	ugacccaacu	acuuggcucu	8400
cuuacuauaa	ccagccuacu	cagaagacuc	cacaauugga	uaacugagga	cugccccauc	8460
ccaugcuccg	gauccuggcu	ccgcgacgug	ugggacuggg	uLugcaccau	cuugacagac	8520
uucaaaaauu	ggcugaccuc	uaaauuguuc	cccaagcugc	ceggccuccc	cuucaucucu	8580
ugucaaaagg	gguacaaggg	ugugugggcc	ggcacuggca	ucaugaccac	gcgcugcccu	8640
ugcggcgcca	acaucucugg	caauguccgc	cugggcucua	ugaggaucac	agggccuaaa	8700
accugcauga	acaccuggca	ggggaccuuu	ccuaucaauu	gcuacacgga	gggccagugc	8760
gcgccgaaac	ccccacgaa	cuacaagacc	gccaucugga	ggguggcggc	cucggaguac	8820
gcggagguga	cgcagcaugg	gucguacucc	uauguaacag	gacugaccac	ugacaaucug	8880
aaaauuccuu	gccaacuacc	uucuccagag	uuuuucuccu	ggguggacgg	ugugcagauc	8940
cauagguuug	cacccacacc	aaagccguuu	uuccgggaug	aggucucguu	cugcguuggg	9000
cuuaauuccu	augcugucgg	gucccagcuu	cccugugaac	cugagecega	cgcagacgua	9060
uugaggucca	ugcuaacaga	uccgccccac	aucacggcgg	agacugcggc	gcggcgcuug	9120
gcacggggau	caccuccauc	ugaggcgagc	uccucaguga	gccagcuauc	agcaccgucg	9180
cugcgggcca	ccugcaccac	ccacagcaac	accuaugacg	uggacauggu	cgaugccaac	9240
cugcucaugg	agggcggugu	ggcucagaca	gagccugagu	ccagggugcc	cguucuggac	9300
uuucucgagc	caauggccga	ggaagagagc	gaccuugagc	ccucaauacc	aucggagugc	9360
augcucccca	ggagcggguu	uccacgggcc	uuaccggcuu	gggcacggcc	ugacuacaac	9420
ccgccgcucg	uggaaucgug	gaggaggcca	gauuaccaac	cgcccaccgu	ugcugguugu	9480
gcucuccccc	ccccaagaa	ggccccgacg	ccucccccaa	ggagacgccg	gacagugggu	9540
cugagcgaga	gcaccauauc	agaagcccuc	cagcaacugg	ccaucaagac	cuuuggccag	9600
cccccucga	gcggugaugc	aggcucgucc	acgggggcgg	g€gccgccga	auccggcggu	9660

ccgacguccc	cuggugagcc	ggcccccuca	gagacagguu	ccgccuccuc	uaugcccccc	9720
cucgaggggg	agccuggaga	uccggaccug	gagucugauc	agguagagcu	ucaaccuccc	9780
ccccaggggg	gggggguagc	ucccgguucg	ggcucggggu	cuuggucuac	uugcuccgag	9840
gaggacgaua	ccaccgugug	cugcuccaug	ucauacuccu	ggaccggggc	ucuaauaacu	9900
cccuguagcc	ccgaagagga	aaaguugcca	aucaacccuu	ugaguaacuc	gcuguugcga	9960
uaccauaaca	agguguacug	uacaacauca	aagagcgccu	cacagagggc	uaaaaaggua	10020
acuuuugaca	ggacgcaagu	gcucgacgcc	cauuaugacu	cagucuuaaa	ggacaucaag	10080
cuageggcuu	ccaaggucag	cgcaaggcuc	cucaccuugg	aggaggcgug	ccaguugacu	10140
ccaccccauu	cugcaagauc	caaguaugga	uucggggcca	aggagguccg	cagcuugucc	10200
gggagggccg	uuaaccacau	caaguccgug	uggaaggacc	uccuggaaga	cccacaaaca	10260
ccaauuccca	caaccaucau	ggccaaaaau	gagguguucu	gcguggaccc	cgccaagggg	10320
gguaagaaac	cagcucgccu	caucguuuac	ccugaccucg	gcguccgggu	cugcgagaaa	10380
auggeceucu	augacauuac	acaaaagcuu	ccucaggcgg	uaaugggagc	uuccuauggc	10440
uuccaguacu	ccccugccca	acggguggag	uaucucuuga	aagcaugggc	ggaaaagaag	10500
gaccccaugg	guuuuucgua	ugauacccga	ugcuucgacu	caaccgucac	ugagagagac	10560
aucaggaccg	aggaguccau	auaccaggcc	ugcucccugc	ccgaggaggc	ccgcacugcc	10620
auacacucgc	ugacugagag	acuuuacgua	ggagggccca	uguucaacag	caagggucaa	10680
accugcgguu	acagacguug	ccgcgccagc	ggggugcuaa	ccacuagcau	ggguaacacc	10740
aucacaugcu	augugaaagc	ccuagcggcc	ugcaaggcug	cggggauagu	ugcgcccaca	10800
augcugguau	gcggcgauga	ccuaguaguc	aucucagaaa	gccaggggac	ugaggaggac	10860
gagcggaacc	ugagagccuu	cacggaggcc	augaccaggu	acucugecee	uccuggugau	10920
cccccagac	cggaauauga	ccuggagcua	auaacauccu	guuccucaaa	ugugucugug	10980
gcguugggcc	cgcggggccg	ccgcagauac	uaccugacca	gagacccaac	cacuccacuc	11040
gcccgggcug	ccugggaaac	aguuagacac	uccccuauca	auucauggcu	gggaaacauc	11100
auccaguaug	cuccaaccau	auggguucgc	augguccuaa	ugacacacuu	cuucuccauu	11160
cucauggucc	aagacacccu	ggaccagaac	cucaacuuug	agauguaugg	aucaguauac	11220
uccgugaauc	cuuuggaccu	uccagccaua	auugagaggu	uacacgggcu	ugacgccuuu	11280
ucuaugcaca	cauacucuca	ccacgaacug	acgcgggugg	cuucagcccu	cagaaaacuu	11340
ggggcgccac	cccucagggu	guggaagagu	cgggcucgcg	cagucagggc	gucccucauc	11400
		_	14/00			

ucccguggag ggaaagcggc cguuugcggc cgauaucucu ucaauugggc ggugaagacc 11460
aagcucaaac ucacuccauu gccggaggcg cgccuacugg acuuauccag uugguucacc 11520
gucggcgccg gcgggggcga cauuuuucac agcgugucgc gcgcccgacc ccgcucauua 11580
cucuucggcc uacuccuacu uuucguaggg guaggccucu uccuacuccc cgcucgguag 11640
agcggcacac acuagguaca cuccauagcu aacuguuccu uuuuuuuuu uuuuuuuuu 11700
uuuuuuuuuuu uuuuuuuuu uucuuuuuu uuuuuuccc ucuuucucc cuucucaucu 11760
uauucuacuu ucuuucuugg uggcuccauc uuagcccuag ucacggcuag cugugaaagg 11820
uccgugagcc gcaugacugc agagagugcc guaacugguc ucucugcaga ucaugu 11876

<210> 26

<211> 11876

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: replicon RNA derived from the
expression vector rFGR-JFH1/SEAP/GND

<400> 26

accugcccu aauagggcg acacuccgcc augaaucacu ccccugugag gaacuacugu 60 cuucacgcag aaagcgccua gccauggcgu uaguaugagu gucguacagc cuccaggccc 120 cccccucccg ggagagccau aguggucugc ggaaccggug aguacaccgg aauugccggg 180 aagacugggu ccuuucuugg auaaacccac ucuaugcccg gccauuuggg cgugcccccg 240 caagacugcu agccgaguag cguuggguug cgaaaggccu ugugguacug ccugauaggg 300 cgcuugcgag ugccccggga ggucucguag accgugaccc augagcacaa auccuaaacc 360 ucaaagaaaa accaaaagaa acaccaaccg acgcguaaug cugcugcugc ugcugcugcu 420 gggccugagg cuacagcuc cccugggcau caucccaguu gaggaggaga acccggacuu 480 cuggaaaccgc gaggcagccg aggcccuggg ugccgccaag aagcugcagc cugcacagac 540

agccgccaag	aaccucauca	ucuuccuggg	cgaugggaug	ggggugucua	cggugacagc	600
ugccaggauc	cuaaaagggc	agaagaagga	caaacugggg	ccugagauac	cccuggccau	660
ggaccgcuuc	ccauaugugg	cucuguccaa	gacauacaau	guagacaaac	augugccaga	720
caguggagcc	acagccacgg	ccuaccugug	cggggucaag	ggcaacuucc	agaccauugg	780
cuugagugca	gccgcccgcu	uuaaccagug	caacacgaca	cgcggcaacg	aggucaucuc	840
cgugaugaau	cgggccaaga	aagcagggaa	gucaguggga	gugguaacca	ccacacgagu	900
gcagcacgcc	ucgccagccg	gcaccuacgc	ccacacggug	aaccgcaacu	gguacucgga	960
cgccgacgug	ccugccucgg	cccgccagga	ggggugccag	gacaucgcua	cgcagcucau	1020
cuccaacaug	gacauugacg	ugauccuagg	uggaggccga	aaguacaugu	uucgcauggg	1080
aaccccagac	ccugaguacc	cagaugacua	cagccaaggu	gggaccaggc	uggacgggaa	1140
gaaucuggug	caggaauggc	uggcgaagcg	ccagggugcc	cgguaugugu	ggaaccgcac	1200
ugagcucaug	caggcuuccc	uggacccguc	ugugacccau	cucauggguc	ucuuugagcc	1260
uggagacaug	aaauacgaga	uccaccgaga	cuccacacug	gaccccuccc	ugauggagau	1320
gacagaggcu	gcccugcgcc	ugcugagcag	gaacccccgc	ggcuucuucc	ucuucgugga	1380
ggguggucgc	aucgaccaug	gucaucauga	aagcagggcu	uaccgggcac	ugacugagac	1440
gaucauguuc	gacgacgcca	uugagagggc	gggccagcuc	accagcgagg	aggacacgcu	1500
gagccucguc	acugccgacc	acucccacgu	cuucuccuuc	ggaggcuacc	cccugcgagg	1560
gagcuccauc	uucgggcugg	ccccuggcaa	ggcccgggac	aggaaggccu	acacgguccu	1620
ccuauacgga	aacgguccag	gcuaugugcu	caaggacggc	gcccggccgg	auguuaccga	1680
gagcgagagc	gggagccccg	aguaucggca	gcagucagca	gugccccugg	acgaagagac	1740
ccacgcaggc	gaggacgugg	cgguguucgc	gcgcggcccg	caggcgcacc	ugguucacgg	1800
cgugcaggag	cagaccuuca	uagcgcacgu	cauggccuuc	gccgccugcc	uggagcccua	1860
caccgccugc	gaccuggcgc	ccccgccgg	caccaccgac	gccgcgcacc	cggguuacuc	1920
uagagucggg	gcggccggcc	gcuucgagca	gacaugaguu	uaaacccucu	cccuccccc	1980
ccccuaacgu	uacuggccga	agccgcuugg	aauaaggccg	gugugcguuu	gucuauaugu	2040
uauuuuccac	cauauugccg	ucuuuuggca	augugagggc	ccggaaaccu	ggcccugucu	2100
ucuugacgag	cauuccuagg	ggucuuuccc	cucucgccaa	aggaaugcaa	ggucuguuga	2160
augucgugaa	ggaagcaguu	ccucuggaag	cuucuugaag	acaaacaacg	ucuguagcga	2220
cccuuugcag	gcagcggaac	ccccaccug	gcgacaggug	ccucugcggc	caaaagccac	2280

guguauaaga	uacaccugca	aaggcggcac	aaccccagug	ccacguugug	aguuggauag	2340
uuguggaaag	agucaaaugg	cucuccucaa	gcguauucaa	caaggggcug	aaggaugccc	2400
agaagguacc	ccauuguaug	ggaucugauc	uggggccucg	gugcacaugc	uuuacaugug	2460
uuuagucgag	guuaaaaaaa	cgucuaggcc	ccccgaacca	cggggacgug	guuuuccuuu	2520
gaaaaacacg	augauaccau	gagcacaaau	ccuaaaccuc	aaagaaaaac	caaaagaaac	2580
accaaccguc	gcccagaaga	cguuaaguuc	ccgggcggcg	gccagaucgu	uggcggagua	2640
uacuuguugc	cgcgcagggg	ccccagguug	ggugugcgca	cgacaaggaa	aacuucggag	2700
cggucccagc	cacgugggag	acgccagccc	auccccaaag	aucggcgcuc	cacuggcaag	2760
gccuggggaa	aaccaggucg	ccccuggccc	cuauauggga	augagggacu	cggcugggca	2820
ggauggcucc	uguccccccg	aggcucucgc	cccuccuggg	gccccacuga	ccccggcau	2880
aggucgcgca	acguggguaa	agucaucgac	acccuaacgu	guggcuuugc	cgaccucaug	2940
ggguacaucc	ccgucguagg	cgccccgcuu	aguggcgccg	ccagagcugu	cgcgcacggc	3000
gugagagucc	uggaggacgg	gguuaauuau	gcaacaggga	accuacccgg	uuuccccuuu	3060
ucuaucuucu	ugcuggcccu	guuguccugc	aucaccguuc	cggucucugc	ugcccaggug	3120
aagaauacca	guagcagcua	cauggugacc	aaugacugcu	ccaaugacag	caucacuugg	3180
cagcucgagg	cugcgguucu	ccacgucccc	gggugcgucc	cgugcgagag	aguggggaau	3240
acgucacggu	guugggugcc	agucucgcca	aacauggcug	ugcggcagcc	cggugcccuc	3300
acgcaggguc	ugcggacgca	caucgauaug	guugugaugu	ccgccaccuu	cugcucugcu	3360
cucuacgugg	gggaccucug	uggcggggug	augeuegegg	cccagguguu	caucgucucg	3420
ccgcaguacc	acugguuugu	gcaagaaugc	aauugcucca	ucuacccugg	caccaucacu	3480
ggacaccgca	uggcauggga	caugaugaug	aacuggucgc	ccacggccac	caugauccug	3540
gcguacguga	ugcgcguccc	cgaggucauc	auagacaucg	uuagcggggc	ucacuggggc	3600
gucauguucg	gcuuggccua	cuucucuaug	cagggagcgu	gggcgaaggu	cauugucauc	3660
cuucugcugg	ccgcuggggu	ggacgcgggc	accaccaccg	uuggaggcgc	uguugcacgu	3720
uccaccaacg	ugauugccgg	cguguucagc	cauggcccuc	agcagaacau	ucagcucauu	3780
aacaccaacg	gcaguuggca	caucaaccgu	acugccuuga	auugcaauga	cuccuugaac	3840
accggcuuuc	ucgcggccuu	guucuacacc	aaccgcuuua	acucgucagg	guguccaggg	3900
cgccuguccg	ccugccgcaa	caucgaggcu	uuccggauag	gguggggcac	ccuacaguac	3960
gaggauaaug	ucaccaaucc	agaggauaug	aggccguacu	gcuggcacua	cccccaaag	4020

ccguguggcg	uaguccccgc	gaggucugug	uguggcccag	uguacuguuu	caccccagc	4080
ccgguaguag	ugggcacgac	cgacagacgu	ggagugccca	ccuacacaug	gggagagaau	4140
gagacagaug	ucuuccuacu	gaacagcacc	cgaccgccgc	agggcucaug	guucggcugc	4200
acguggauga	acuccacugg	uuucaccaag	acuuguggcg	cgccaccuug	ccgcaccaga	4260
gcugacuuca	acgccagcac	ggacuuguug	ugcccuacgg	auuguuuuag	gaagcauccu	4320
gaugccacuu	auauuaagug	ugguucuggg	cccuggcuca	caccaaagug	ccugguccac	4380
uacccuuaca	gacucuggca	uuaccccugc	acagucaauu	uuaccaucuu	caagauaaga	4440
auguauguag	gggggguuga	gcacaggcuc	acggccgcau	gcaacuucac	ucguggggau	4500
cgcugcgacu	uggaggacag	ggacaggagu	cagcugucuc	cucuguugca	cucuaccacg	4560
gaaugggcca	uccugcccug	caccuacuca	gacuuacccg	cuuugucaac	uggucuucuc	4620
caccuucacc	agaacaucgu	ggacguacaa	uacauguaug	gccucucacc	ugcuaucaca	4680
aaauacgucg	uucgauggga	guggguggua	cucuuauucc	ugcucuuagc	ggacgccaga	4740
gucugcgccu	gcuuguggau	gcucaucuug	uugggccagg	ccgaagcagc	auuggagaag	4800
uuggucgucu	ugcacgcugc	gagugcggcu	aacugccaug	gccuccuaua	uuuugccauc	4860
uucuucgugg	cagćuuggca	caucaggggu	cggguggucc	ccuugaccac	cuauugccuc	4920
acuggccuau	ggcccuucug	ccuacugcuc	auggcacugc	cccggcaggc	uuaugccuau	4980
gacgcaccug	ugcacggaca	gauaggcgug	gguuuguuga	uauugaucac	ccucuucaca	5040
cucaccccgg	gguauaagac	ccuccucggc	cagugucugu	ggugguugug	cuaucuccug	5100
acccuggggg	aagccaugau	ucaggagugg	guaccaccca	ugcaggugcg	cggcggccgc	5160
gauggcaucg	cgugggccgu	cacuauauuc	ugcccgggug	ugguguuuga	cauuaccaaa	5220
uggcuuuugg	cguugcuugg	gccugcuuac	cucuuaaggg	ccgcuuugac	acaugugccg	5280
uacuucguca	gagcucacgc	ucugauaagg	guaugcgcuu	uggugaagca	gcucgcgggg	5340
gguagguaug	uucagguggc	gcuauuggcc	cuuggcaggu	ggacuggcac	cuacaucuau	5400
gaccaccuca	caccuauguc	ggacugggcc	gcuagcggcc	ugcgcgacuu	agcggucgcc	5460
guggaaccca	ucaucuucag	uccgauggag	aagaagguca	ucgucugggg	agcggagacg	5520
gcugcaugug	gggacauucu	acauggacuu	cccguguccg	cccgacucgg	ccaggagauc	5580
cuccucggcc	cagcugaugg	cuacaccucc	aaggggugga	agcuccuugc	ucccaucacu	5640
gcuuaugccc	agcaaacacg	aggccuccug	ggcgccauag	uggugaguau	gacggggcgu	5700
gacaggacag	aacaggccgg	ggaaguccaa	auccugucca	cagucucuca	guccuuccuc	5760
		_	10./00			

ggaacaacca	ucucgggggu	uuuguggacu	guuuaccacg	gagcuggcaa	caagacucua	5820
gccggcuuac	gggguccggu	cacgcagaug	uacucgagug	cugaggggga	cuugguaggc	5880
uggcccagcc	ccccugggac	caagucuuug	gagccgugca	aguguggagc	cgucgaccua	5940
uaucugguca	cgcggaacgc	ugaugucauc	ccggcucgga	gacgcgggga	caagcgggga	6000
gcauugcucu	ccccgagacc	cauuucgacc	uugaaggggu	ccucgggggg	gccggugcuc	6060
ugcccuaggg	gccacgucgu	ugggcucuuc	cgagcagcug	ugugcucucg	gggcguggcc	6120
aaauccaucg	auuucauccc	cguugagaca	cucgacguug	uuacaagguc	ucccacuuuc	6180
agugacaaca	gcacgccacc	ggcugugccc	cagaccuauc	aggucgggua	cuugcaugcu	6240
ccaacuggca	guggaaagag	caccaagguc	ccugucgcgu	augccgccca	gggguacaaa	6300
guacuagugc	uuaaccccuc	gguagcugcc	acccuggggu	uuggggcgua	ccuauccaag	6360
gcacauggca	ucaaucccaa	cauuaggacu	ggagucagga	ccgugaugac	cggggaggcc	6420
aucacguacu	ccacauaugg	caaauuucuc	gccgaugggg	gcugcgcuag	cggcgccuau	6480
gacaucauca	uaugcgauga	augccacgcu	guggaugcua	ccuccauucu	cggcaucgga	6540
acgguccuug	aucaagcaga	gacagccggg	gucagacuaa	cugugcuggc	uacggccaca	6600
cccccgggu	cagugacaac	ccccauccc	gauauagaag	agguaggccu	cgggcgggag	6660
ggugagaucc	ccuucuaugg	gagggcgauu	ccccuauccu	gcaucaaggg	agggagacac	6720
cugauuuucu	gccacucaaa	gaaaaagugu	gacgagcucg	cggcggcccu	ucggggcaug	6780
ggcuugaaug	ccguggcaua	cuauagaggg	uuggacgucu	ccauaauacc	agcucaggga	6840
gauguggugg	ucgucgccac	cgacgcccuc	augacggggu	acacuggaga	cuuugacucc	6900
gugaucgacu	gcaauguagc	ggucacccaa	gcugucgacu	ucagccugga	cccaccuuc	6960
acuauaacca	cacagacugu	cccacaagac	gcugucucac	gcagucagcg	ccgcgggcgc	7020
acagguagag	gaagacaggg	cacuuauagg	uauguuucca	cuggugaacg	agccucagga	7080
auguuugaca	guguagugcu	uugugagugc	uacgacgcag	gggcugcgug	guacgaucuc	7140
acaccagcgg	agaccaccgu	caggcuuaga	gcguauuuca	acacgcccgg	ccuacccgug	7200
ugucaagacc	aucuugaauu	uugggaggca	guuuucaccg	gccucacaca	cauagacgcc	7260
cacuuccucu	cccaaacaaa	gcaagcgggg	gagaacuucg	cguaccuagu	agccuaccaa	7320
gcuacggugu	gegeeagage	caaggccccu	cccceguccu	gggacgccau	guggaagugc	7380
cuggcccgac	ucaagccuac	gcuugcgggc	cccacaccuc	uccuguaccg	uuugggcccu	7440
auuaccaaug	aggucacccu	cacacacccu	gggacgaagu	acaucgccac	augcaugcaa	7500

gcugaccuug	aggucaugac	cagcacgugg	guccuagcug	gaggaguccu	ggcagccguc	7560
gccgcauauu	gccuggcgac	uggaugcguu	uccaucaucg	gccgcuugca	cgucaaccag	7620
cgagucgucg	uugcgccgga	uaaggagguc	cuguaugagg	cuuuugauga	gauggaggaa	7680
ugcgccucua	gggcggcucu	caucgaagag	gggcagcgga	uagccgagau	guugaagucc	7740
aagauccaag	gcuugcugca	gcaggccucu	aagcaggccc	aggacauaca	acccgcuaug	7800
caggcuucau	ggcccaaagu	ggaacaauuu	ugggccagac	acauguggaa	cuucauuagc	7860
ggcauccaau	accucgcagg	auugucaaca	cugccaggga	accccgcggu	ggcuuccaug	7920
auggcauuca	gugeegeecu	caccaguccg	uugucgacca	guaccaccau	ccuucucaac	7980
aucaugggag	gcugguuagc	gucccagauc	gcaccacccg	cgggggccac	cggcuuuguc	8040
gucaguggcc	uggugggggc	ugccgugggc	agcauaggcc	uggguaaggu	gcugguggac	8100
auccuggcag	gauauggugc	gggcauuucg	ggggcccucg	ucgcauucaa	gaucaugucu	8160
ggcgagaagc	ccucuaugga	agaugucauc	aaucuacugc	cugggauccu	gucuccggga	8220
gcccuggugg	ugggggucau	cugcgcggcc	auucugcgcc	gccacguggg	accgggggag	8280
ggcgcggucc	aauggaugaa	caggcuuauu	gccuuugcuu	ccagaggaaa	ccacgucgcc	8340
ccuacucacu	acgugacgga	gucggaugcg	ucgcagcgug	ugacccaacu	acuuggcucu	8400
cuuacuauaa	ccagccuacu	cagaagacuc	cacaauugga	uaacugagga	cugccccauc	8460
ccaugcuccg	gauccuggcu	ccgcgacgug	ugggacuggg	uuugcaccau	cuugacagac	8520
uucaaaaauu	ggcugaccuc	uaaauuguuc	cccaagcugc	ccggccuccc	cuucaucucu	8580
ugucaaaagg	gguacaaggg	ugugugggcc	ggcacuggca	ucaugaccac	gcgcugcccu	8640
ugcggcgcca	acaucucugg	caauguccgc	cugggcucua	ugaggaucac	agggccuaaa	8700
accugcauga	acaccuggca	ggggaccuuu	ccuaucaauu	gcuacacgga	gggccagugc	8760
gcgccgaaac	ccccacgaa	cuacaagacc	gccaucugga	ggguggcggc	cucggaguac	8820
gcggagguga	cgcagcaugg	gucguacucc	uauguaacag	gacugaccac	ugacaaucug	8880
aaaauuccuu	gccaacuacc	uucuccagag	uuuuucuccu	ggguggacgg	ugugcagauc	8940
cauagguuug	cacccacacc	aaagccguuu	uuccgggaug	aggucucguu	cugcguuggg	9000
cuuaauuccu	augcugucgg	gucccagcuu	cccugugaac	cugagecega	cgcagacgua	9060
uugaggucca	ugcuaacaga	uccgccccac	aucacggcgg	agacugcggc	gcggcgcuug	9120
gcacggggau	caccuccauc	ugaggcgagc	uccucaguga	gccagcuauc	agcaccgucg	9180
cugcgggcca	ccugcaccac	ccacagcaac	accuaugacg	uggacauggu	cgaugccaac	9240

cugcucaugg	agggcggugu	ggcucagaca	gagccugagu	ccagggugcc	cguucuggac	9300
uuucucgagc	caauggccga	ggaagagagc	gaccuugagc	ccucaauacc	aucggagugc	9360
augcucccca	ggagcggguu	uccacgggcc	uuaccggcuu	gggcacggcc	ugacuacaac	9420
ccgccgcucg	uggaaucgug	gaggaggcca	gauuaccaac	cgcccaccgu	ugcugguugu	9480
gcucuccccc	ccccaagaa	ggccccgacg	ccucccccaa	ggagacgccg	gacagugggu	9540
cugagcgaga	gcaccauauc	agaagcccuc	cagcaacugg	ccaucaagac	cuuuggccag	9600
cccccucga	gcggugaugc	aggcucgucc	acgggggcgg	gegeegeega	auccggcggu	9660
ccgacguccc	cuggugagcc	ggcccccuca	gagacagguu	ccgccuccuc	uaugcccccc	9720
cucgaggggg	agccuggaga	uccggaccug	gagucugauc	agguagagcu	ucaaccuccc	9780
ccccaggggg	gggggguagc	ucccgguucg	ggcucggggu	cuuggucuac	uugcuccgag	9840
gaggacgaua	ccaccgugug	cugcuccaug	ucauacuccu	ggaccggggc	ucuaauaacu	9900
cccuguagcc	ccgaagagga	aaaguugcca	aucaacccuu	ugaguaacuc	gcuguugcga	9960
uaccauaaca	agguguacug	uacaacauca	aagagcgccu	cacagagggc	uaaaaaggua	10020
acuuuugaca	ggacgcaagu	gcucgacgcc	cauuaugacu	cagucuuaaa	ggacaucaag	10080
cuageggeuu	ccaaggucag	cgcaaggcuc	cucaccuugg	aggaggcgug	ccaguugacu	10140
ccaccccauu	cugcaagauc	caaguaugga	uucggggcca	aggagguccg	cagcuugucc	10200
gggagggccg	uuaaccacau	caaguccgug	uggaaggacc	uccuggaaga	cccacaaaca	10260
ccaauuccca	caaccaucau	ggccaaaaau	gagguguucu	gcguggaccc	cgccaagggg	10320
gguaagaaac	cagcucgccu	caucguuuac	ccugaccucg	gcguccgggu	cugcgagaaa	10380
auggcccucu	augacauuac	acaaaagcuu	ccucaggcgg	uaaugggagc	uuccuauggc	10440
uuccaguacu	ccccugccca	acggguggag	uaucucuuga	aagcaugggc	ggaaaagaag	10500
gaccccaugg	guuuuucgua	ugauacccga	ugcuucgacu	caaccgucac	ugagagagac	10560
aucaggaccg	aggaguccau	auaccaggcc	ugcucccugc	ccgaggaggc	ccgcacugcc	10620
auacacucgc	ugacugagag	acuuuacgua	ggagggccca	uguucaacag	caagggucaa	10680
accugcgguu	acagacguug	ccgcgccagc	ggggugcuaa	ccacuagcau	ggguaacacc	10740
aucacaugcu	augugaaagc	ccuagcggcc	ugcaaggcug	cggggauagu	ugcgcccaca	10800
augcugguau	gcggcaauga	ccuaguaguc	aucucagaaa	gccaggggac	ugaggaggac	10860
gagcggaacc	ugagagccuu	cacggaggcc	augaccaggu	acucugcccc	uccuggugau	10920
cccccagac	cggaauauga	ccuggagcua	auaacauccu	guuccucaaa	ugugucugug	10980

gcguugggcc	cgcggggccg	ccgcagauac	uaccugacca	gagacccaac	cacuccacuc	11040
gcccgggcug	ccugggaaac	aguuagacac	uccccuauca	auucauggcu	gggaaacauc	11100
auccaguaug	cuccaaccau	auggguucgc	augguccuaa	ugacacacuu	cuucuccauu	11160
cucauggucc	aagacacccu	ggaccagaac	cucaacuuug	agauguaugg	aucaguauac	11220
uccgugaauc	cuuuggaccu	uccagccaua	auugagaggu	uacacgggcu	ugacgccuuu	11280
ucuaugcaca	cauacucuca	ccacgaacug	acgcgggugg	cuucageceu	cagaaaacuu	11340
ggggcgccac	cccucagggu	guggaagagu	cgggcucgcg	cagucagggc	gucccucauc	11400
ucccguggag	ggaaagcggc	cguuugcggc	cgauaucucu	ucaauugggc	ggugaagacc	11460
aagcucaaac	ucacuccauu	gccggaggcg	cgccuacugg	acuuauccag	uugguucacc	11520
gucggcgccg	gcgggggcga	cauuuuucac	agcgugucgc	gcgcccgacc	ccgcucauua	11580
cucuucggcc	uacuccuacu	uuucguaggg	guaggccucu	uccuacuccc	cgcucgguag	11640
agcggcacac	acuagguaca	cuccauagcu	aacuguuccu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	11700
uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uucuuuuuu	uuuuuuucce	ucuuucuucc	cuucucaucu	11760
uauucuacuu	ucuuucuugg	uggcuccauc	uuagcccuag	ucacggcuag	cugugaaagg	11820
uccgugagcc	gcaugacugc	agagagugcc	guaacugguc	ucucugcaga	ucaugu	11876

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003232

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE, BIOSIS/WPI(DIALOG), SwissProt/PIR/GeneSeq, Genbank/EMBL/DDBJ,
CAPLUS/REGISTRY(STN), JICST FILE(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
$\frac{X}{Y}$	Lechmann M. et al., Hepatitis C virus-like particles induce virus-specific humoral and cellular immune responses in mice, Hepatology, 2001, Vol.34, pages 417 to 423	17,18,26 1-16,19-25
Y	JP 2002-171978 A (Zaidan Hojin Tokyo-To Igaku Kenkyu Kiko), 18 June, 2002 (18.06.02), Full text (Family: none)	1-26
Y	Lim S.P. et al., Inducible system in human hepatoma cell lines for hepatitis C virus production, Virology, 2002, Vol.303, pages 79 to 99	1-26

×	Further documents are listed in the continuation of Box C.		See patent family annex.	
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" "L" "O" "P"	earlier application or patent but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"X" "Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 18 March, 2005 (18.03.05)		Date	e of mailing of the international search report 05 April, 2005 (05.04.05)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003232

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
`	, 	Relevant to claim No. 1-26			

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ C12N15/63, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/00, C12N7/01, C12Q1/02, C12Q1/68, G01N33/15, G01N33/50, G01N33/53, G01N33/567, C07K16/08, A61K35/76, A61P37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1⁷ C12N15/63, C12N1/15, C12N1/19, C12N1/21, C12N5/00, C12N7/01, C12Q1/02, C12Q1/68, G01N33/15, G01N33/50, G01N33/567, C07K16/08, A61K35/76, A61P37/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE, BIOSIS/WPI(DIALOG), SwissProt/PIR/GeneSeq, Genbank/EMBL/DDBJ, CAPLUS/REGISTRY(STN), JICSTファイル(JOIS)

C. 関連する	C. 関連すると認められる文献				
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号			
$\frac{X}{Y}$	Lechmann M. et al., Hepatitis C virus—like particles induce virus—specific humoral and cellular immune responses in mice, Hepatology, 2001, Vol. 34, p. 417—423	17 <u>, 18, 26</u> 1–16, 19–25			
Y	JP 2002-171978 A (財団法人 東京都医学研究機構) 2002.06.18, 全文 (ファミリーなし)	1–26			
Y	Lim S.P. et al., Inducible system in human hepatoma cell lines for hepatitis C virus production, Virology, 2002, Vol. 303, p. 79-99	1–26			

区欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

C(続き).		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Ikeda M. et al., Selectable subgenomic and genome-length dicistronic RNAs derived from an infectious molecular clone of the HCV-N strain of hepatitis C virus replicate efficiently in cultured Huh7 cells, J. Virol., 2002, Vol.76, p. 2997-3006	1-26
,		,
·		
		,
-		
,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	,